

Z 21

# 医療用粘着剤中の薬物拡散に関する研究

乙第21号

小久保 武 政



# 医療用粘着剤中の薬物拡散に関する研究

小久保 武 政

# 目 次

総論の部 .....	1
緒 言 .....	1
第 1 章 粘着剤からの薬物放出挙動の解析 .....	3
第 1 節 Sink 条件下における薬物放出挙動の解析 .....	5
第 2 節 非 Sink 条件下の薬物放出挙動の解析 .....	9
第 3 節 小括および考察 .....	16
第 2 章 薬物拡散係数と粘着剤物性との関係 .....	18
第 1 節 粘着剤組成と薬物放出プロファイル .....	20
第 2 節 薬物拡散に関係する活性化エネルギーの変化 .....	22
第 3 節 粘着剤のマクロ粘度の影響 .....	24
第 4 節 粘着剤のミクロ粘度の影響 .....	26
第 5 節 小括および考察 .....	30
第 3 章 薬物拡散係数と薬物の物理化学的性質との関係 ..	32
第 1 節 薬物サイズの影響 .....	32
第 2 節 薬物と粘着剤との相互作用の影響 .....	35
第 3 節 FT-IR を用いた相互作用の評価 .....	40
第 4 節 小括および考察 .....	43
第 4 章 相互作用における粘着剤と薬物の特異性 .....	46
第 1 節 種々粘着剤からの薬物放出性 .....	48
第 2 節 粘着剤の種類による薬物相互作用の変化 .....	50
第 3 節 小括および考察 .....	53

結 論 .....	54
謝 辞 .....	56
実験の部 .....	57
第1章 実験の部 .....	57
第2章 実験の部 .....	59
第3章 実験の部 .....	63
第4章 実験の部 .....	65
A p p e n d i x .....	67
引用文献 .....	70

## 総論の部

### 序論

近年、新規な薬理作用を有する化合物が続々と見い出され、我々の生命維持に貢献してきている。このような新規化合物の探索を中心としたいわゆる創薬という考え方は古くから医療を支える大きな柱であり、そして今後の医療の進歩をもまた確実に担うものである。このような流れと並行して、最近、既存の薬物に製剤学的な付加価値を付与し、その薬物の有用性をより一層高めようとする試みが活発に行われており、ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System; DDS) という一群の剤形を形成するに至っている<sup>1-3)</sup>。DDS の基本的なコンセプトは主に徐放化 (Controlled Release) と標的化 (Targeting) の 2 つよりなり、前者は血中濃度の長時間持続による急性疾患の予防やコンプライアンスの向上、後者は薬物を標的臓器に指向化させることによる薬理作用の向上と副作用の低減など、それぞれ優れたメリットを有する。

この DDS の概念を古くから行われている薬物の皮膚への投与、すなわち軟膏やクリームに代表されるような外用剤という一群の剤形に組み込むことにより実用化が進んでいるのが経皮薬物送達システム (Transdermal Drug Delivery System, TDDS) である<sup>4-6)</sup>。この TDDS は従来の外用剤と異なって、① 全身循環系への薬物の移行を積極的に行うこと ② 製剤適用後の皮膚からの薬物の移動や体内に入った薬物の存在状態が予測できることなどの特徴を有し、すでにスコポラミン<sup>7)</sup>、ニトログリセリン<sup>8)</sup>、硝酸イソソルビド<sup>9)</sup>、クロニジン<sup>10)</sup>、エストラジオール<sup>11)</sup>、ニコチン<sup>12)</sup>等を含むシステムが開発され、臨床において用いられている。これら TDDS は、前述したような徐放化が可能であることのほか、薬物の肝臓での初回通過効果が回避できること、さらには副作用発生時、投与を中断することが容易であることなど、多くのメリットを有する。

この TDDS を皮膚に適用後、TDDS 中の薬物が皮膚を通して全身循環系へと移行する過程は大きく次の 4 ステップ、すなわち ① TDDS 中の薬物移動、② TDDS から皮膚表皮層中への分配による移動、③ 表皮層中での拡散移動

そして ④ 表皮組織からの末梢血管系への分配による移動，に分けることができる<sup>13)</sup>。これらの中で皮膚透過速度に影響を与えるのは①～③のステップであり、④のステップすなわち血管系への移動過程は、常に血液中の薬物濃度が組織中の濃度よりも著しく低いので、実質的な抵抗能は有しない場合がほとんどである<sup>14)</sup>。現在までに②③のステップについては皮膚の機能や構造<sup>15, 16)</sup>そして薬物の皮膚透過能やそのメカニズム<sup>17, 18)</sup>、あるいは薬物の経皮吸収性を促進する化合物の作用機序<sup>19, 20)</sup>などを解明するため詳細に研究され、多くの知見が得られている。これに対して、一連の薬物移動の出発点でもある製剤中での薬物の移動に関しては、あまり系統的な研究はなされていない。

DDS 中の薬物の移動は主に薬物の濃度勾配をエネルギーとした拡散移動である<sup>21)</sup>。拡散による移動速度は、移動する物質の大きさや拡散媒体の性質により大きく影響される。経皮吸収型製剤は、リザーバー型、モノリシック型そして積層型など種々の形となるが、これら製剤中で考慮すべき実質的な薬物拡散部位は、製剤と皮膚とを固定するため用いられる粘着剤層である<sup>22)</sup>。この粘着剤中の薬物拡散さらには放出という現象の解析は、Fick の拡散式を基礎として、Higuchi らによってある定められた条件下では示されている。しかし、医薬品を想定したときには、製剤設計において、複雑な組成を有し物理化学的な性質の異なる薬物の拡散現象に対する正確な知識が必要と考えられる。

本研究において著者は、粘着剤そのものを薬物保持層として用いたモノリシック型製剤に注目し、製剤の構成部分である粘着剤中での薬物の拡散に注目し検討を行った。まず、第 1 章において拡散の指標となる拡散係数を算出するための解析方法の確立を目的とし、水に対する溶解性の異なる 3 種の薬物について放出プロファイルの解析を行った。また、第 2 章においてはプロスタグランジン E 1 (PGE1) をモデル薬物として用い、PGE1 の放出性ならびに拡散係数と粘着剤組成との関係について、活性化エネルギーの変化並びに粘着剤の粘度と拡散係数の関係に注目し詳細に検討し、第 3 章においては粘着剤中での薬物の拡散移動に及ぼす薬物自体の影響について、粘着剤成分と薬物との間の分子レベルでの相互作用に注目し検討を行った。そして最後に、第 4 章において粘着剤の種類と拡散係数との関係について検討した。

以下、得られた結果について論述する。

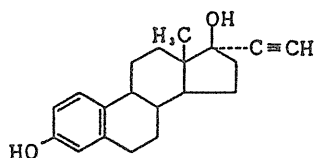
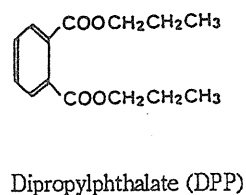
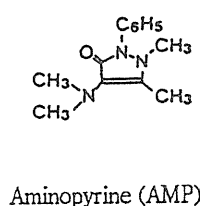
## 第 1 章 粘着剤からの薬物放出の解析<sup>23)</sup>

経皮吸収型製剤 (TDDS) の設計において、基剤の構成成分である粘着剤層からの薬物放出性を評価することは、その薬物に適した粘着剤の種類や組成を選択する上で重要となる。通常、放出性の評価は、得られた放出プロファイルの比較により客観的に行われるが、この場合、粘着剤の厚みなどの影響を補正することが難しく、製剤間の放出性の違いを正確に比較することはできない。このため、粘着剤間での薬物放出性の違いは粘着剤中での薬物の移動速度すなわち拡散係数を算出し、その値を用いて評価するのが妥当である。

軟膏などの半固形製剤中の薬物の有効拡散係数を放出プロファイルから算出する方法は、1960 年代より T. Higuchi や W.I. Higuchi そして他の研究者らにより確立され、現在も広く使われている<sup>24-29)</sup>。またより一般的には拡散係数は Fick の第 2 法則を、放出実験を行った条件 (初期条件や境界条件) のもとで解き、導いた拡散式を用いて解析し求めることができる<sup>30)</sup>。粘着剤から放出液中への単純な濃度勾配による薬物の移動を表す拡散式は比較的簡単な式となるが、その放出過程にいくつかの要因を導入した場合は非常に難解な拡散式となり、現実的には拡散係数の算出に用いる事は容易ではない<sup>31-33)</sup>。しかし最近ラプラス変換法によりラプラス次元で式を求め、この式を用いて解析を行う方法が確立され解析に用いられてきている。<sup>34, 35)</sup>。すなわち、ラプラス変換アルゴリズム (FILT)<sup>36)</sup> をサブルーチン化し、非線形最小二乗法プログラム (MULTI)<sup>37)</sup> と組み合わせたプログラム (MULTI (FILT))<sup>38)</sup> を用いてラプラス次元でカーブフィッティングを行うわけである。そこで、このプログラムを用いてラプラス次元における拡散式の解析を行い、拡散係数の算出を試みた。モデル薬物としては、水や粘着剤に対する溶解性が大きく異なるジプロピルфтаレート (DPP), アミノピリン (AMP) そしてエチニルエストラジオール (EE) の 3 薬物を選択し、それらを溶解状態で含有する粘着剤からの種々媒体への放出実験を行い、得られた放出プロファイルからの拡散係数の算出を行った。

Fig. 1 に用いた薬物の構造式を示し、Table 1 には基剤である粘着剤と

放出液を構成する水そして 40% ポリエチレングリコール 400 水溶液 (40% PEG400) 中への 3 薬物の溶解度を示した。3 薬物間で、粘着剤に対する溶解度は最大で 18 倍 (DPP 対 EE)、そして水に対する溶解度は最大で 7700 倍 (AMP 対 EE) の差が認められた。



Ethynylestradiol (EE)

Fig. 1 Structure of drugs used in the experiment

Table 1 Solubilities of drugs in the PSA \* and receiver solutions at 37 °C (mg/ml)

Drug \ Medium	粘着剤	水	40% PEG400
AMP	68.1 (0.5)	54.0 (1.5)	-----
EE	16.2 (2.9)	0.007 (0.001)	0.148 (0.009)
DPP	289.9 (2.6)	0.142 (0.021)	1.16 (0.109)

Average of 3 experiments

Numbers in parentheses represent standard deviation

\* Pressure sensitive adhesive



## 第1節 Sink条件下における薬物放出の解析

製剤からの薬物の放出性を評価する時は、原則として放出媒体（放出液）を常に sink 条件下におく必要がある。外用半固形製剤の薬物放出試験は錠剤やカプセル剤などからの放出（溶出）試験とは考え方が大きく異なる。なぜならば、前者の場合は放出試験終了時においても製剤はそのままの形状を維持する必要があるが、後者の場合は、特に形状を維持する必要がないからである。これにより、おのずと sink 条件の考え方も異なってくる。錠剤やカプセル剤などの溶出試験における sink 条件とは「溶出液中の薬物濃度が、その溶出液に対する薬物の溶解度の 10 % を越えないこと」と提唱されているが、外用製剤の場合は 1988 年のワークショップにおいて「溶出液中に存在する薬物の熱力学的活量は製剤中の活量の 10 % を越えないこと」と提唱された<sup>39)</sup>。

このように、製剤が放出試験中に放出液に浸食されることなく、実験終了時までそのままの形状が維持される場合、薬物の放出挙動は溶解ではなく拡散という現象を用いて表わす必要がある。また、この放出挙動を拡散係数というパラメータを用いて系統的に解析することができる。

T. Higuchi は均一な層中に存在する薬物が放出液中へ移行する挙動を、薬物が溶解している場合と懸濁している場合とに分けて論じている<sup>24)</sup>。溶解している場合の放出量  $Q$  ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) は以下の式で表すことができる。

$$Q = LC_0 \left[ 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp \left( -\frac{D(2n+1)^2 \pi^2 t}{4L^2} \right) \right] \quad (1)$$

ここで  $C_0$  は薬物の初期濃度、 $L$  は媒体の厚み、そして  $D$  は薬物の有効拡散係数である。また、薬物が懸濁している場合は次の式となる。

$$Q = [D(2C_0 - C_s)C_s t]^{1/2} \quad (2)$$

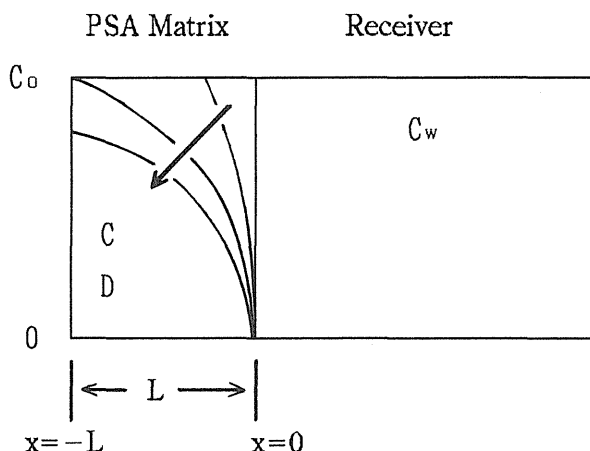
ここで  $C_s$  は薬物含有層中の薬物溶解度である。

さらに、W.I. Higuchi は (1) 式が放出量 30% 以内であれば (3) 式のように簡略化できることを示した<sup>25)</sup>。

$$Q = 2 C_0 \left[ \frac{D t}{\pi} \right]^{1/2} \quad (3)$$

外用貼付剤に限らず種々の媒体中の薬物拡散係数を算出する方法は、拡散現象にあてはまる種々の初期条件や境界条件を考慮して Fick の第 2 式を解き、得られた拡散式を用いて解析することである。そこでこの外用貼付剤の一つの形である、粘着テープ製剤からの薬物放出プロファイルの解析を、拡散モデルとそれに基づき誘導したラプラス次元での拡散式を用いて行った。

粘着剤中に溶解状態で存在する薬物が sink 条件を保った放出液中に放出される場合、Fig. 2 のモデルで表すことができる。



**Fig.2 Schematic representation of drug release model (1)**

このモデルにあてはまる Fick の拡散の第 2 法則は (4) 式のように記述される。

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right) \quad (4)$$

ここで、初期条件は次の (5) 式に示すようになり

$$t = 0 \quad -L < x < 0 \quad C = C_0 \quad (5)$$

境界条件は (6), (7) 式に示すようになる。

$$t > 0 \quad x = -L \quad \frac{dC}{dx} = 0 \quad (6)$$

$$x = 0 \quad C = 0 \quad (7)$$

(5) ~ (7) 式の条件下、ラプラス変換法により (4) 式を解くと、ラプラス次元における単位面積あたりの粘着剤層から放出液中への累積薬物放出量,  $\bar{Q}$ , が (8) 式のように表される (Appendix)。

$$\bar{Q} = \frac{C_0}{s [q \coth(qL)]} \quad (8)$$

ここで  $s$  は時間に関するラプラス変数である。また、 $q$  は (9) 式で表される。

$$q^2 = \frac{s}{D} \quad (9)$$

(8) 式は (1) 式と等価である。すなわち (8) 式を逆ラプラス変換すると (1) 式になる。

Fig. 3 にアクリル系粘着剤中に含有する 2 種の化合物 AMP, EE の放出プロファイルを示す。放出液としては一般的に水や 40% ポリエチレングリコール 400 水溶液 (40% PEG400) が用いられるが、今回は AMP に対して

は水を用い EE に対しては 40% PEG400 を用いた。これらの放出液中への化合物の放出は、いずれもほぼ 100 % に達し、十分な sink 条件が保たれていることが示唆された。ここで得られた放出プロファイルから拡散係数を求めるため (9) 式中の  $D$  の項をパラメータとし、実験により得られた放出量  $Q$  と時間  $t$  に対するデータを (8) 式にカーブフィッティングすると Fig. 3 中で示すようなフィッティングラインが得られた。フィッティングラインは個々の放出データと良く一致し、 $D$  の値は AMP ;  $D=5.50 \times 10^{-10}$ , EE ;  $D=8.91 \times 10^{-10}$  (但し  $D$  の単位は  $\text{cm}^2/\text{s}$ ) となった (Table 2)。

このように sink 条件が保たれる場合の薬物放出は (8) 式を用いて解析し拡散係数を算出することが可能であることがわかった。

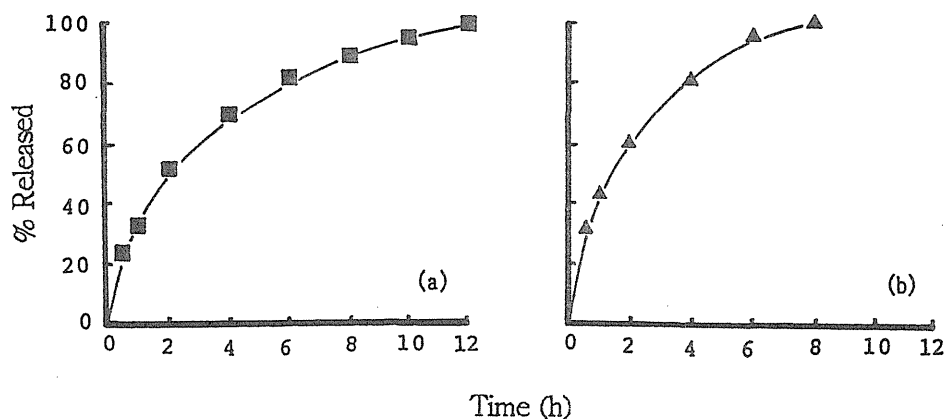


Fig. 3 Release data of AMP (a) and EE (b) and curve fitting line based on eq.(8)

Table 2 Analysis of release data of AMP, EE and DPP

Drug	Receiver medium	Equation no.	$D \times 10^{10}$ (cm <sup>2</sup> /s)	R (h/cm)
AMP	water	8	5.50	-----
		19	5.01	0.0001
EE	water	14	4.27	-----
		19	10.00	0.1179
	40% PEG400	8	8.91	-----
		19	7.94	0.0001
DPP	water	14	3.63	-----
		19	25.10	0.1423
	40% PEG400	14	26.30	-----
		19	33.10	0.1232

## 第2節 非Sink条件下の薬物放出挙動の解析

前節で述べたとおり、経皮吸収型製剤のような放出試験終了時においても形状を維持しているような製剤の場合の sink 条件は、製剤中と放出液中の薬物の活量 ( $a_v$ ) の差により定義される。具体的には、放出液中の  $a_v$  は製剤中の  $a_v$  の 10% を越えないというのがおおよその目安となっている。しかし、放出液中の薬物濃度が限りなくゼロに近い場合であればこのような定義を適用することが可能であるが、実際の実験においては、この放出液中の薬物濃度を測定し、放出量や放出率として算出するため、ある程度（定量限界）以上の薬物濃度が必要となる。このため、製剤中の薬物が徐々に放出され、製剤中での  $a_v$  が徐々に低下して行くに従って、sink 条件を保つために放出液中の薬物濃度を下げる必要が生じてくるが、この場合、定量限界の問題から必ず定義に合わない状況が出現してくる。すなわち、sink 条件が保たれない点に到達することになる。薬物が放出液に対して溶解しやすい場合や反対に製剤に対

しては溶解性が悪い場合またその両者が成り立つ場合は、この sink 条件が保たれなくなる点が、見かけ上粘着剤中の薬物のほとんど全てが放出する点と一致してくるので解析上問題はないが、これらとは正反対の条件下、すなわち、薬物が粘着剤に対して溶解しやすく放出液に対して溶解しにくい場合などは、製剤中の薬物含量の全てを放出する前に、粘着剤中の薬物と放出液中の薬物との間で分配平衡状態となり、放出が止まってしまう。

このような放出挙動は、Fig. 2 のモデル中に薬物の製剤と放出液間の分配係数を導入したモデル (Fig. 4) になる。

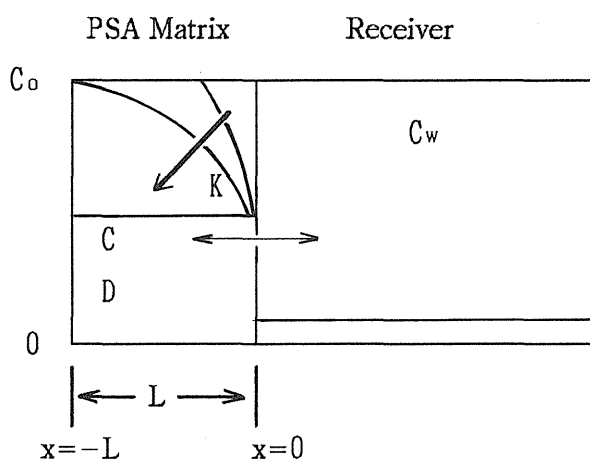


Fig. 4 Schematic representation of drug release model (2)

ここでは製剤と放出液との間の薬物分配係数,  $K$ , の値がモデル中に導入される。このモデルも Fick の第 2 法則を用いて解くことができる。

このモデルにあてはまる Fick の拡散の第 2 法則は (4) 式と同じである。一方、初期条件及び境界条件は (10) 式 ~ (13) 式に示すようになる。

$$t = 0 \quad -L < x < 0 \quad C = C_0 \quad (10)$$

$$t > 0 \quad x = -L \quad \frac{dC}{dx} = 0 \quad (11)$$

$$x = 0 \quad KC = C_w \quad (12)$$

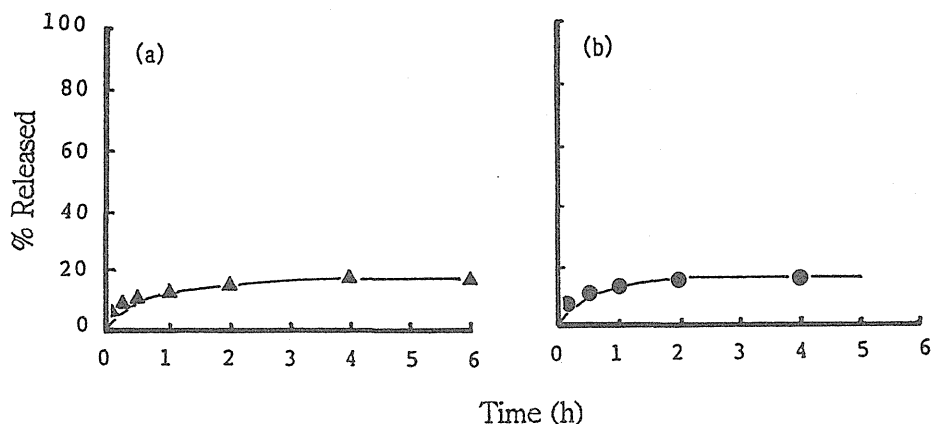
及び

$$-D \left[ \frac{dC}{dx} \right] = V \frac{dC_w}{dt} \quad (13)$$

これらの初期条件および境界条件にもとづき Fick の第 2 式を解くと、ラプラス次元における累積薬物放出量、 $\bar{Q}$  が (14) 式のように得られる (Appendix)。

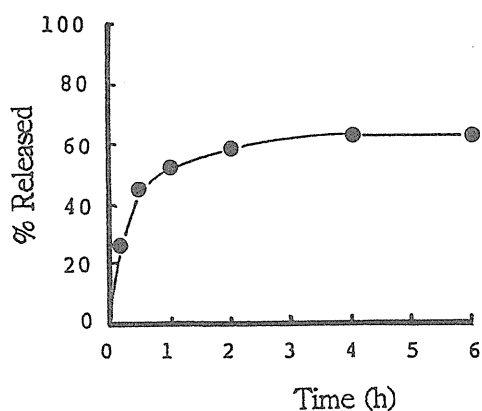
$$\bar{Q} = \frac{C_0 K V}{s[1 + KVq \coth(qL)]} \quad (14)$$

Fig.5a には粘着剤から水中へのエチニルエストラジオール (EE) の放出プロファイルを示す。そして Fig.5b にはジプロピルフタレート (DPP) の水中への放出プロファイルを示す。両者とも粘着剤中に含有する薬物の全てを放出する前に、ある一定量の薬物を放出した後は放出が見かけ上止まってしまっている。すなわち、この時点で粘着剤中の薬物と放出液中の薬物が分配平衡状態になっていると考えられる。EE の 40% PEG400 水溶液中への放出プロファイルは既に Fig.3 に示してあるが、水から 40% PEG400 へと放出液を変更することにより EE の放出は 6 時間でほぼ 100% に達した。これはすなわち、放出液として EE が溶解しやすい媒体である 40% PEG400 を用いることにより、粘着剤中と放出液中の EE の活量の差を広げることが可能となり、100% の放出が実現したわけである。



**Fig. 5 Release profiles of EE (a) and DPP (b) into distilled water from PSA matrix**

Fig. 6 には DPP の 40% PEG 400 水溶液中への放出プロファイルを示す。EE に対しては放出液の変化により 100% の放出が得られたが、DPP では 40% PEG400 中への放出もまた 65 ~ 70% で止まってしまった。このことは粘着剤のような油性マトリックスに対して極めて溶解性が良い薬物の放出実験においては、分配平衡状態となる (sink 条件が保てなくなる) ことを念頭に入れ解析を行う必要があることを示している。



**Fig. 6 Release profile of DPP from the PSA matrix into 40% PEG400 solution**



そこで、実際に分配平衡に達したプロファイル (Fig. 5a, b) の解析を、薬物の粘着剤と放出液間の分配係数  $K$  を導入した式 (14) を用いて行った。分配係数  $K$  の値を Fig. 5 上の分配平衡点から読みとって (14) 式に導入し、 $D$  の値を変数としてカーブフィッティングを行った。フィッティングラインを Fig. 7a (EE), 7b (DPP) で示した。得られたフィッティングラインは放出データと満足する一致を示さなかった。また、カーブフィッティングの結果  $D$  の値として水中への EE の放出プロファイルより  $D=4.27 \times 10^{-10}$  ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) DPP の水への放出プロファイルより  $3.62 \times 10^{-10}$  ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) が得られた。

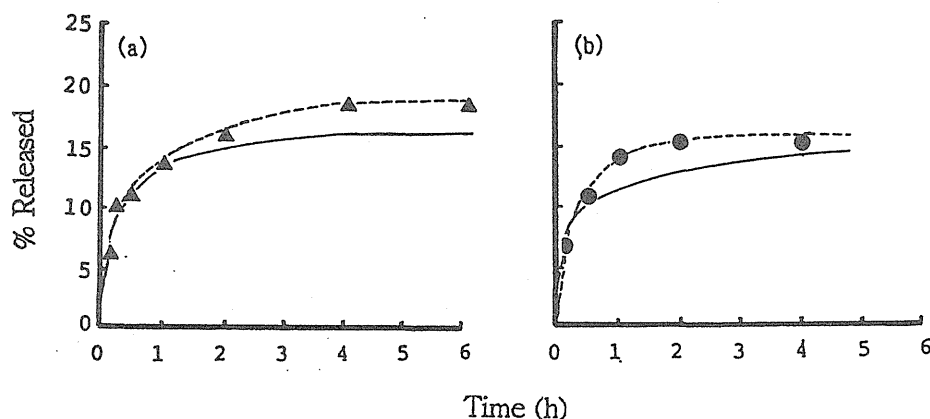


Fig. 7 Curve fitting of release data of EE (a) and DPP (b) into distilled water based on eq.14 (solid line) and eq.19 (dotted line)

非 sink 条件下の放出である EE の水中への放出プロファイルを解析し得られた拡散係数 ( $4.27 \times 10^{-10}$ ) と sink 条件下の放出である EE の 40% PEG400 への放出プロファイルを解析し得られた拡散係数 ( $8.91 \times 10^{-10}$ ) を比較すると、約 2 倍の差が認められた。本来、解析が正しいとすると両方の値は一致するはずである。このような拡散係数に差が生じた原因を解明し、正確な拡散係数の算出方法を確立するために、新たにモデル中へ界面移動抵抗,  $R$ , という概念の導入を検討した (Fig.8)。この界面移動抵抗は粘着剤層と放出液間の薬物の分配速度に起因する抵抗であり、膜透過の解析において一部用いられている概念である<sup>40, 41)</sup>。

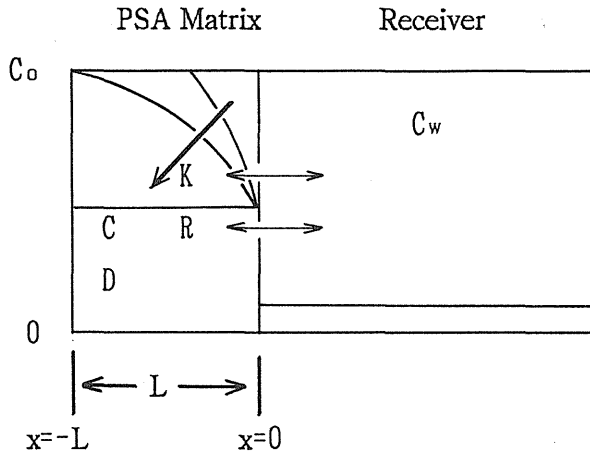


Fig.8 Schematic representation of drug release model (3)

このモデルにあてはまる Fick の拡散の第 2 法則は (4) 式と同じである。  
ここで、初期条件及び境界条件は (15) 式 ~ (18) 式に示すようになる。

$$t = 0 \quad -L < x < 0 \quad C = C_0 \quad (15)$$

$$t > 0 \quad x = -L \quad \frac{dC}{dx} = 0 \quad (16)$$

$$x = 0 \quad -D \left( \frac{dC}{dx} \right) = \frac{1}{R} (KC - C_w) \quad (17)$$

及び

$$-D \left( \frac{dC}{dx} \right) = V \left( \frac{dC_w}{dt} \right) \quad (18)$$

これらの初期条件および境界条件にもとづき Fick の第 2 式を解くとラプラス次元の放出量が (19) 式のように得られる (Appendix)。

$$\overline{Q} = \frac{C_0 \cdot K V}{s [(R s V + 1) + K V q \coth(qL)]} \quad (19)$$

この式中の  $R$  の値として 0 を入れると（すなわち、界面移動抵抗がないと考えると）(14) 式と等しくなる。

ここで新たに得られた (19) 式を用いて、分配平衡状態となる水中へ EE の放出プロファイルを解析した。フィッティングラインを Fig. 7a 中に点線で示した。得られたフィッティングラインは極めて良好であり、得られた拡散係数 ( $10.00 \times 10^{-10}$ ) は sink 条件下 (40% PEG400 への放出プロファイル) で得られた拡散係数 ( $8.91 \times 10^{-10}$ ) とほぼ一致した。同時に行った DPP の水中への放出プロファイルの解析においても、(19) 式による解析で得られた拡散係数 ( $25.10 \times 10^{-10}$ ) は、(14) 式を用いて得られた拡散係数 ( $3.62 \times 10^{-10}$ ) よりも約 7 倍大きい値となった。

ここで拡散係数と同時にカーブフィッティングにより得られた界面移動抵抗,  $R$ , の値を Table 2 にまとめた。また、この値を薬物の粘着剤と放出液との間の分配係数に対してプロットした (Fig. 9)。この結果、一定の分配係数において急激に  $R$  値が変化することが明らかとなった。

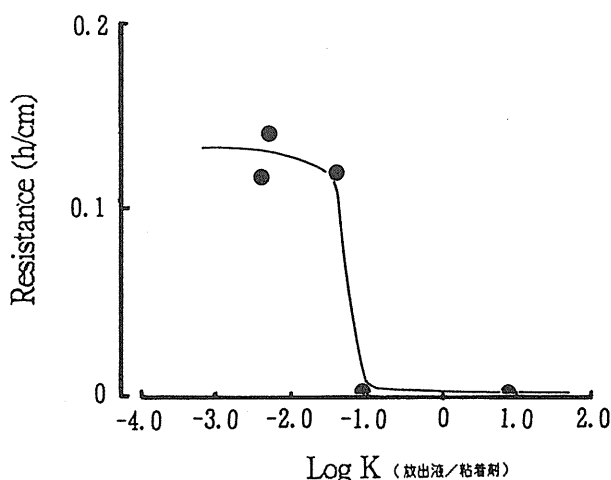


Fig.9 Relationship between interfacial transfer resistance and partition coefficient

### 第3節 小括及び考察

粘着剤から放出液中への薬物放出プロファイルの解析を行った。放出実験を行うと2種類の放出パターンすなわち粘着剤中に含有する薬物の全てが放出する場合と100%放出されず途中で放出が止まってしまう場合が得られた。前者は実験中に放出液が十分にsink条件を保っていることを示唆しており、後者は放出の途中で粘着剤中に存在する薬物と放出液中に存在する薬物が分配平衡状態となっていることを示唆している。これら2種類の放出プロファイルからの拡散係数の算出は、初期条件並びに境界条件を基にFickの第2法則を解くことにより得た拡散式（放出式）を用いて行った。sink条件下での薬物放出プロファイルの解析は(8)式や(8)式を逆ラプラス変換した(1)式を用いて比較的簡単に行うことが可能であったが、放出実験の途中でsink条件が保てなくなり分配平衡状態となった放出プロファイルについては、薬物の粘着剤と放出液間の分配係数を導入した(14)式を用いて解析を行ったが、実測値とフィッティングラインは満足する一致が得られず、K値のみの導入では不十分であることが示唆された。そこで、K値ともに、膜透過挙動の解析において一部用いられている界面移動抵抗(R)を導入した新規の拡散式((19)式)を作りこれを用いて解析を行ったところ、良好なフィッティングラインが得られた。それ故、これらの結果は(19)式を用いることで、粘着テープ製剤を初めとする経皮吸収型製剤からの薬物放出プロファイルを、それら薬物の製剤中への溶解性の違いに左右されることなく、どのような条件においても正確に解析することが可能であることを示している。また、ここで用いたような分配係数や界面移動抵抗を導入した拡散式は複雑かつ難解であり、放出プロファイルの解析においては汎用性が低いものと思われる。このような問題を解決するために、本実験においてはラプラス変換アルゴリズムを導入した非線形最小二乗法プログラムを用いてラプラス次元での解析を試み、解析可能であることを明らかにした。このことは(19)式の汎用性を高めるものである。

ここで得られた知見は、従来の解析方法のみでは系統的な検討を加えること

ができなかった薬物拡散係数と粘着剤物性の関係について評価することを可能にし、さらには今後の経皮吸収型製剤の設計においても有用な手段を与えたものと考えられる。

## 第2章 薬物拡散係数と粘着剤物性との関係<sup>42, 43)</sup>

粘着剤とは正式名称である感圧接着剤という言葉で表される通り、感圧性タックという機能を有することを特徴とする物質で、その機能を発現するための特殊なレオロジー特性を持つように弾性と粘性とが釣り合ったものである。最も大量に用いられているゴム系粘着剤は、通常室温においてゴム状弾性を有するような低ガラス転移温度 ( $T_g$ ) を持つポリマーを根幹として、この構造に擬網目を付与するため高  $T_g$  の樹脂を混合し成るものである。根幹ポリマーとしては天然ゴム、合成イソプレングム、ポリイソブチレン、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体などが用いられ、樹脂としてアビエチン酸を主成分とする天然ロジン及びそのエステルあるいはそれらの水素添加物、松脂の精油成分である  $\alpha$ -ピネン・ $\beta$ -ピネンの重合体、石油クラッキング成分の C-5, C-9 留分の重合体などが用いられる。その他、粘着剤としてはシリコン系とアクリル系が汎用されている<sup>44)</sup>。シリコン系粘着剤はゴム系粘着剤の一種であり、同じ考え方のもとで作られる。但し、根幹のポリマーとして直鎖のポリシロキサンを用い、樹脂分としては 3 官能あるいは 4 官能のポリシロキサンを用いる<sup>45)</sup>。一方、アクリル系粘着剤はゴム系粘着剤のようなブレンドという考え方ではなく共重合により作製される。たとえば、アルキル基が 4 ~ 10 の (メタ) アクリル酸アルキルエステルのような  $T_g$  の低いポリマー鎖を与えるモノマーを主成分とし、これに  $T_g$  が高く水素結合など他のポリマー鎖と相互作用を示す少量のモノマーを共重合したものである。 $T_g$  の低いポリマー鎖は粘着剤の常温におけるゴムの挙動を維持し、かつ、被着体表面にぬれを形成する上で重要である。 $T_g$  の高い成分の共重合は粘着剤に擬似的な架橋体としての物性を付与する。アクリル系粘着剤の場合、側鎖のアルキル基の内部可塑効果と広い分子量分布によって適度な可塑性と凝集性のバランスがとれているため、ゴム系粘着剤と異なり可塑剤や樹脂の添加が不要である<sup>46, 47)</sup>。

前章において、薬物放出プロファイルからの拡散係数の算出方法について具体例とともに述べた。経皮吸収型製剤に用いる粘着剤を選択するにあたって

は、皮膚に対する粘着性や刺激性はもちろんのこと、粘着剤中での薬物の拡散性もまた非常に重要な要素となってくる。これらの要素はそれぞれ独立して粘着剤の選定にかかわってくるばかりでなく、相互に影響を及ぼし合うことが予想される。これらの要素にはそれぞれ固有の評価方法がある。たとえば、皮膚に対する粘着性は種々のパネルに対する粘着性や、実際に皮膚に貼付した後の粘着性として評価され<sup>48, 49)</sup>、皮膚刺激性は Draize 法などの良く定義された方法で評価されている<sup>50)</sup>。そして、薬物の拡散性に関しては前章で述べたような放出実験により評価が行われている。

本章では粘着剤中での薬物拡散に関して粘着剤組成との関係を明らかにするため、アクリル系の粘着剤をモデルとして用いて実験を行った。アクリル系粘着剤を用いた理由は、原料ソースが明らかであること、極性官能基の効果を評価できること、そして組成が単純であるため粘着剤を構成する成分間の相互作用を特定できることなどが挙げられる。アクリル系粘着剤は一般的に、皮膚に対して適度な粘着性を維持しながら剝離時の粘着剤の残留を防止することができ、また、皮膚に対する刺激性を抑えるため、主に 3 因子、すなわち粘着剤中に含有するアクリル酸などの高 Tg 成分の量や、粘着剤を構成するポリマー自体の分子量、そして粘着剤成分間を架橋するために添加する架橋剤の量をコントロールすることにより物性を改良することができる。共重合によってポリマーの分子内に取り入れられる極性基の効果は、ポリマーの Tg を上昇させる事による内部凝集力の増大とそれとともなう粘着力の増加として現れる。Moa らはアクリル酸やアクリルアミドその他いくつかの極性基含有物の分子内導入による粘着力への影響を比較し、アクリル酸が最も有効である事を示した<sup>51)</sup>。ポリマーの分子量は粘着剤の粘弾性に対して直接影響を与える。Stueben はポリマーの分子量と Tg との間には関係を見いだせないが、分子量の増加により粘着剤のずり抵抗は増すことを示した<sup>52)</sup>。また、Satas はアクリルポリマーの分子量と粘着剤の性能について評価した<sup>53)</sup>。アクリル系粘着剤はゴム系と比較して官能基間の擬網目構造による凝集力の向上は十分ではなくその使用にあたっては架橋剤による架橋が必要となる。架橋剤とその機構については粘着剤中の極性官能基の種類により変化するが、一般的にはイソシアネート基やエポキシ基を含有する化合物が用いられる。架橋は粘着剤

の粘性の低下とそれにともなう弾性の上昇を生じるため常温での粘着力は低下する。そこでこれら 3 因子の薬物拡散に対する影響を調べるため、個々の因子を変化させた時の粘着剤物性と薬物拡散係数との関係を評価した。

## 第 1 節 粘着剤組成と薬物放出プロファイル

アクリル系粘着剤としてはアクリル酸-2-エチルヘキシルとアクリル酸の共重合体を用いた。この粘着剤組成は日本薬局方外医薬品成分規格に収載されており、代表的なアクリル系粘着剤である。この組成を用いて ① アクリル酸含有率を変化させた粘着剤 (0 ~ 22 mole%)、② 重合方法により分子量を変化させた粘着剤 ( $M_w$ :  $3.32 \times 10^5$  ~  $6.35 \times 10^5$ )、そして ③ 架橋剤の添加量を変化させた粘着剤 (0 ~ 0.8 w/w%) の 3 種類を作製し、それぞれの粘着剤からの薬物の放出実験を行った。モデル薬物としては末梢血管拡張薬であるプロスタグランディン E 1 (PGE1) を用いた。PGE1 は微量で強力な薬効を有し、かつ生物学的半減期が短いという経皮吸収型製剤の候補薬物の 1 つである。

Table 3 に用いた粘着剤の組成をまとめる。粘着剤の分子量が拡散係数に与える影響はアクリル酸を 10 mole% 含有する粘着剤を用いて評価し、架橋剤添加量の影響はアクリル酸を 22 mole% 含有する粘着剤を用いて評価した。Fig. 10 にこれら粘着剤からの PGE1 の放出プロファイルを示す。



**Table 3** Several PSA matrices used in the present experiment

Content of acrylic acid (mole%)			
serial no.	symbol	2EHA	AA
1-3-1	●	100	0
2-3-1	◐	95	5
3-3-1	▲	90	10
4-3-1	◑	84	16
5-3-1	■	78	22

Average molecular weight of copolymer (2EHA/AA=90/10)

serial no.	symbol	molecular weight (mean $\pm$ SD)	
3-1-1	△	3.32x10 <sup>5</sup>	(0.04x10 <sup>5</sup> )
3-2-1	▲	4.75x10 <sup>5</sup>	(0.07x10 <sup>5</sup> )
3-3-1	▲	6.35x10 <sup>5</sup>	(0.03x10 <sup>5</sup> )

Content of crosslinking agent (w/w%) (2EHA/AA=78/22)

serial no.	symbol	content of crosslinking agent
5-3-1	■	0.0 %
5-3-2	◼	0.4 %
5-3-3	□	0.8 %

Serial no. a-b-c shows the composition of PSA matrices:  
a, content of acrylic acid; b, average molecular weight;  
c, content of crosslinking agent

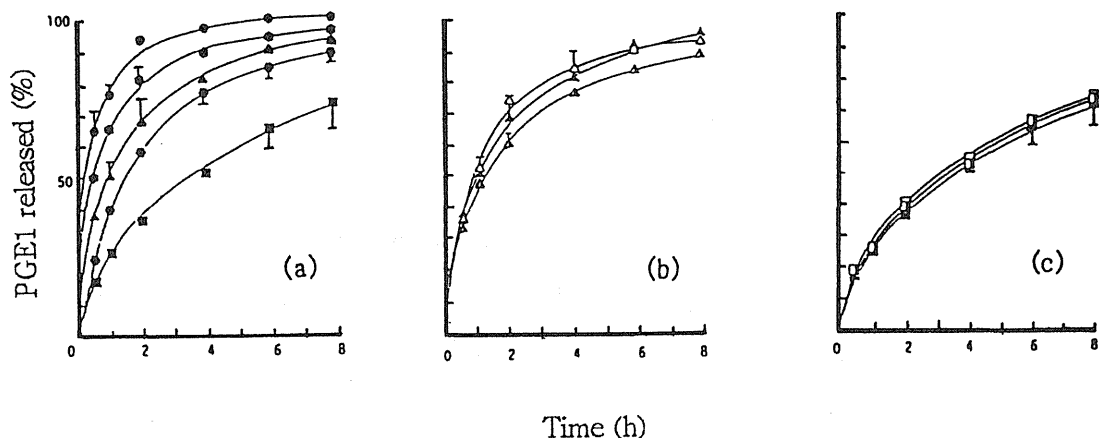


Fig. 10 Release profiles of PGE1 from various PSAs  
 (a)Effect of content of acrylic acid (b)Effect of  
 average molecular weight of copolymer (c)Effect of  
 content of crosslinking agent

いずれの粘着剤からも、ほぼ 100% の PGE1 が 24 時間以内に放出された。また、3 因子の中ではアクリル酸の含有率の変化のみが放出に影響を与えることが示された。

## 第 2 節 薬物拡散に関する活性化エネルギーの変化

前節で得られた知見、すなわちアクリル酸の含有率の変化のみが放出に影響を与えるということを確認するために、それぞれの粘着剤組成中での PGE1 の拡散にかかわる活性化エネルギーを算出した。放出性の変化は拡散抵抗の変化を意味しており、この場合、活性化エネルギー ( $E_D$ ) の変化となって現れることが予想される。

PGE1 の放出プロファイル (Fig. 10) からの拡散係数の算出法は第 1 章第 1 節で述べた sink 条件下での解析法によった。また、活性化エネルギー ( $E_D$ ) は 25, 30, 37 °C の各温度において放出実験を行い、それぞれの温度条件下の拡散係数を算出した後、その値を (20) 式に示すアレニウス様の式に導入

して算出した<sup>54)</sup>。

$$D = D_0 \exp \left( -\frac{E_D}{RT} \right) \quad (20)$$

ここで  $D_0$  は定数、 $R$  は気体定数、 $T$  は絶対温度である。

全ての粘着剤において低温になるほど PGE1 の放出性は低下した。放出プロファイルより求めた拡散係数の対数値を温度の逆数に対してプロットすると Fig. 11 が得られた。

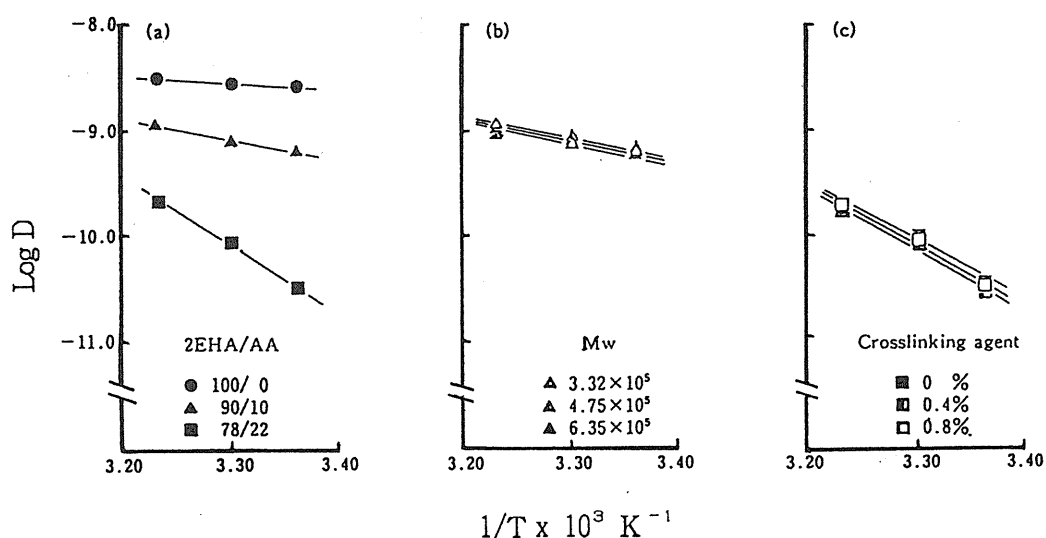


Fig. 11 Temperature dependence of diffusion coefficient of PGE1 in various PSAs

(a) Effect of content of acrylic acid (b) Effect of average molecular weight of PSA (c) Effect of content of crosslinking agent

いずれの粘着剤組成においても  $\text{Log } D - 1/T$  プロファイルには良好な直線が得られた。この直線の傾きは  $E_D/R$  を示しており、これより求めた  $E_D$  を前述の 3 因子の関数としてプロットすると Fig. 12 が得られた。

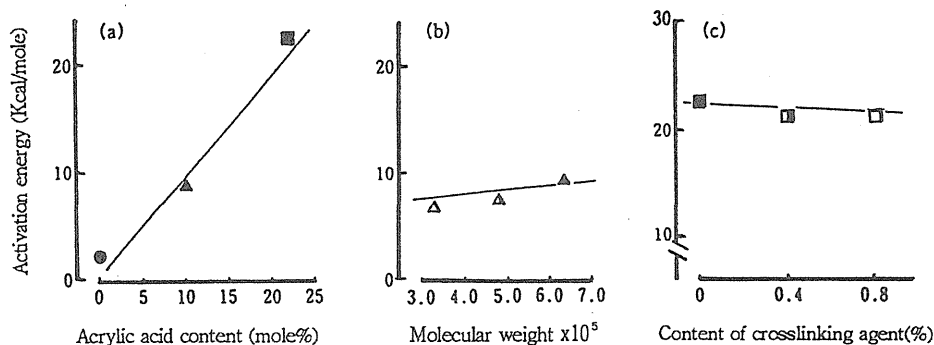


Fig. 12 Effect of PSA compositions on the change in activation energy  
 (a)Effect of content of acrylic acid (b)Effect of average molecular weight of PSA (c)Effect of content of crosslinking agent

この Fig. 12 から、前述の放出プロファイルの変化 (Fig. 9) と同様に粘着剤中を PGE1 が拡散移動する場合、粘着剤中に存在するアクリル酸の含有率によってのみ拡散抵抗に変化が生じることが明らかとなった。

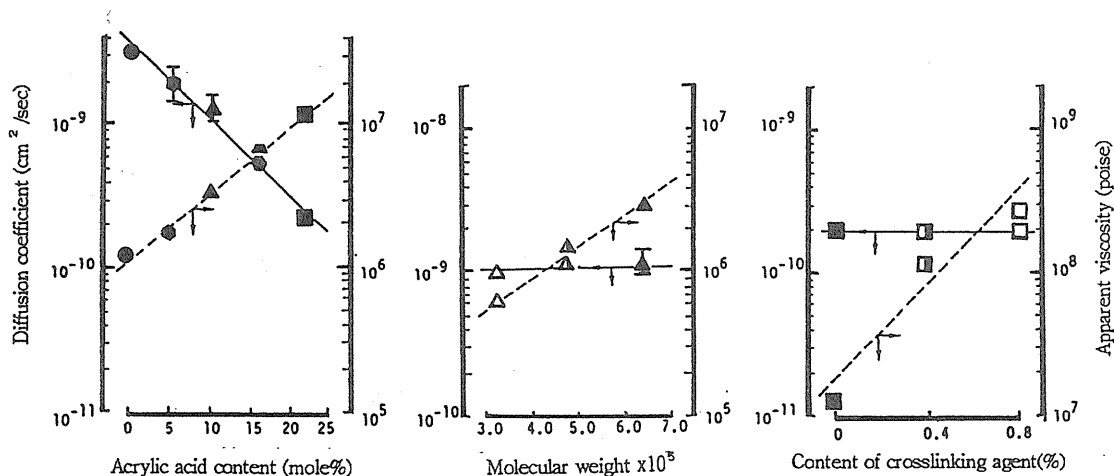
### 第3節 粘着剤のマクロ粘度の影響

拡散抵抗に変化が起こった原因を明らかにすることを目的に、拡散係数の変化に関係する媒体の粘度すなわち粘着剤の粘度について評価した。拡散媒体の粘度と其中的物質の拡散係数は一般に以下に示す Stokes-Einstein の式 (21式) で関係づけられる。すなわち、拡散係数は媒体の粘度,  $\eta$ , と反比例の関係となる。

$$D = \frac{K}{\eta} \quad (21)$$

ここで K は比例定数である。

粘着剤の粘度を一定荷重に対する粘着剤のずり速度より求め、得られた粘着剤の粘度と、前節で求めた種々粘着剤中での PGE1 の拡散係数の変化を前述の 3 因子に対してプロットすると Fig. 13 が得られる。



**Fig.13 Effect of copolymer composition on the diffusion coefficient of PGE1 and apparent viscosity of PSAs**  
*Each points represents the mean  $\pm$  SD of 3 experiments*

PGE1 の拡散係数は粘着剤中のアクリル酸の含有率の増加とともに指数関数的に減少したが、粘着剤を構成するポリマーの分子量や架橋剤添加量を変化させても一定値を示した。一方、粘着剤の粘度は 3 因子の全てに対して同程度の変化が認められた。この結果は、薬物の拡散係数と粘着剤の粘度との関係が Stokes-Einstein の式に従うのはアクリル酸の含有率を変化させた粘着剤の系のみであり、ポリマーの分子量の増大及び架橋剤添加量の増加による粘着剤の粘度上昇は、粘着剤中の薬物の拡散係数に対してはほとんど影響を及ぼさないことを示している。

## 第4節 粘着剤ミクロ粘度の影響

Nishijima らは水中にポリビニルピロリドン（PVP）を 20 w/v% まで加えていくと系の粘度は約 1000 倍ほど上昇するが、その中を拡散するショ糖の拡散係数は水中の値と比較し僅か 1/4 に低下するにすぎないということを報告している<sup>55)</sup>。彼らはこの現象はミクロ粘度とマクロ粘度との差異のため生ずると解析している。すなわち、マクロ粘度はポリマーのバルク特性を示し、一方、ミクロ粘度は局所のポリマーセグメントの運動に関係しているものと推察している。

ミクロ粘度は水素結合やポリマー鎖の絡み合いなどにより影響を受けることが予想される。Doolittle はポリマーのミクロ粘度 ( $\eta_m$ ) とそのポリマー中に存在する自由容積 (free volume;  $f$ ) の分画について (22) 式に示すような関係を提案した<sup>56, 57)</sup>。

$$\eta_m = A \exp \left( \frac{B}{f} \right) \quad (22)$$

ここで  $A$  は定数、 $B$  は物質移動に必要な臨界自由容積を含む定数である。

この式はミクロ粘度が媒体中の自由容積の分画により決められることを示している。自由容積とは、ポリマー鎖の熱運動によりポリマー鎖の中に発生する空間という概念である。

ポリマー中に占める自由容積の分画は (23) 式で表される<sup>58)</sup>。

$$f = f_g + \alpha (T - T_g) \quad (23)$$

ここで  $f_g$  はガラス転移温度においてポリマー中に存在する自由容積の分画であり、 $\alpha$  はポリマーの熱膨張係数である。(22), (23) 式より、ガラス転移温度並びに任意の温度におけるミクロ粘度の比 ( $\eta_m / \eta_{gm}$ ) は (24) 式となる。

$$\frac{\eta_m}{\eta_{gm}} = \exp \frac{-B/fg (T-T_g)}{fg/\alpha + (T-T_g)} \quad (24)$$

(24) 式はポリマーの粘度の温度依存性の式として良く知られた William-Landel-Ferry (WLF) 式と等価であることがわかる。WLF 式を (25) 式に示す<sup>59)</sup>。

$$\frac{\eta_m}{\eta_{gm}} = \exp \frac{-C_1 (T-T_g)}{C_2 + T - T_g} \quad (25)$$

ここで  $C_1$  と  $C_2$  は WLF 定数であり、 $C_1 = 40.0$ ,  $C_2 = 51.6$  という普遍的な値を持つ。これを (24) 式中のパラメータに当てはめると  $C_1 = B/fg$ ,  $C_2 = fg/\alpha$  に対応し、経験的に  $fg = 0.025$ ,  $\alpha = 4.8 \times 10^{-4} \text{ deg}^{-1}$ , そして  $B = 1$  となることが知られており<sup>60)</sup>、これらの値を導入すると (26) 式が得られる。

$$\text{Log} \frac{\eta_m}{\eta_{gm}} = - \frac{40 (T-T_g)}{2.303 (51.6 + T - T_g)} \quad (26)$$

ここでミクロ粘度という測定不可能な値をポリマーのガラス転移温度という測定可能な値を用いて数値化することができた。 $T_g$  はポリマーの動的粘弾性の測定より損失角 ( $\delta$ ) と複素弾性率 ( $E^*$ ) とを求め、この  $\delta$  の正接関数 ( $\tan \delta$ ) を連続した温度に対してプロットしたプロファイルのピークの温度から求めた。 $\tan \delta$  とは貯蔵弾性率 ( $E'$ ) と損失弾性率 ( $E''$ ) の比 ( $E''/E'$ ) であり、複素弾性率との間に次のような関係が存在する<sup>61)</sup>。

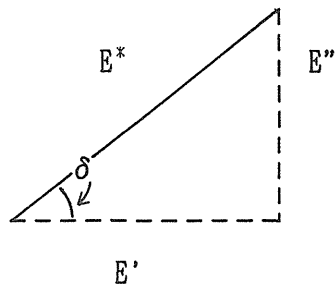


Fig. 14 Relationship between  $E'$ ,  $E''$  and  $E^*$

実際に動的粘弾性を測定した結果を Fig. 15 に示す。Tg はこの  $E'$  や  $E''$  の変化点（ピーク温度）を用いる場合もあるが、本実験においてはより一般的な  $\tan \delta$  の変化点を用いた。Fig. 16 に 3 因子により物性を変化させた粘着剤ポリマーの  $\tan \delta$  - 温度プロファイルを示した。これよりアクリル酸の含有率を増加させた時のみプロファイルは高温側にシフトすることが認められたが（Fig. 16a）、他の 2 因子に対してはプロファイルに変化は認められなかった（Fig. 16b,c）。Fig. 17 には Fig. 16 より求めた Tg を、粘着剤に付与した 3 因子に対してプロットした。この結果、Tg はアクリル酸の含有率にのみ依存することが明かとなった。

ここで得られた Tg 値の変化より予測されるミクロ粘度の変化を、前述した粘着剤中での PGE1 の拡散係数の変化に当てはめると Stokes - Einstein の式を用いて良く説明できることがわかった。すなわち、粘着剤の Tg を測定し、ミクロ粘度を算出することにより、その中を拡散する薬物の拡散係数の変化が良く説明できることが明かとなった。



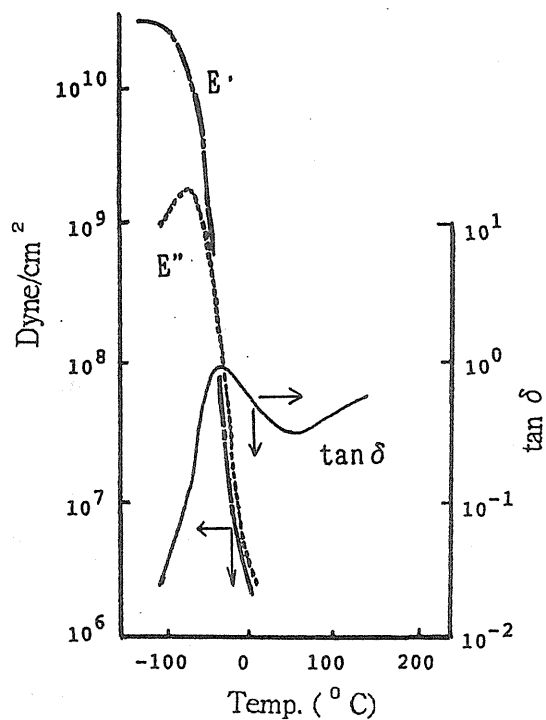


Fig. 15 Representative chart of viscoelastic property of PSA  
(2EHA/AA=78/22)

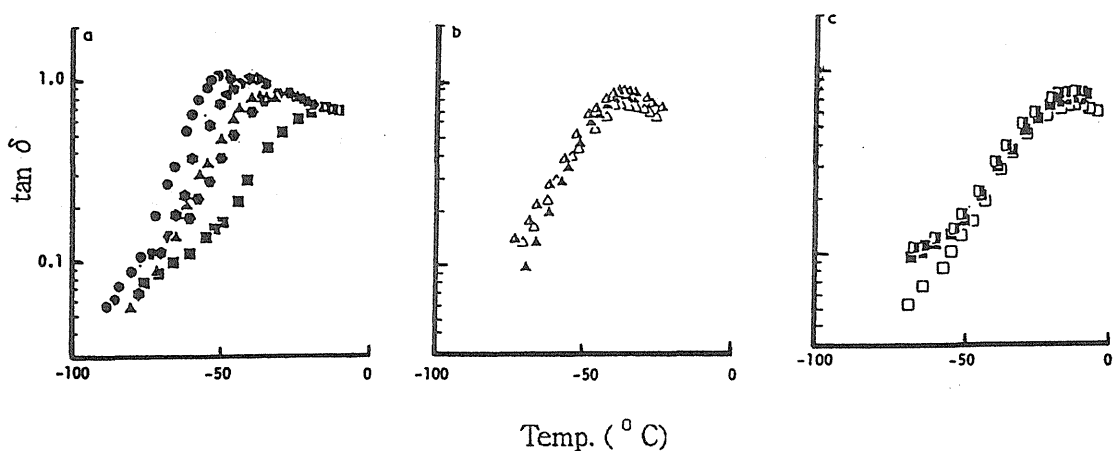


Fig. 16 Temperature dependence of the  $\tan \delta$   
(a) Effect of content of acrylic acid (b) Effect of  
average molecular weight of copolymer (c) Effect of  
content of crosslinking agent

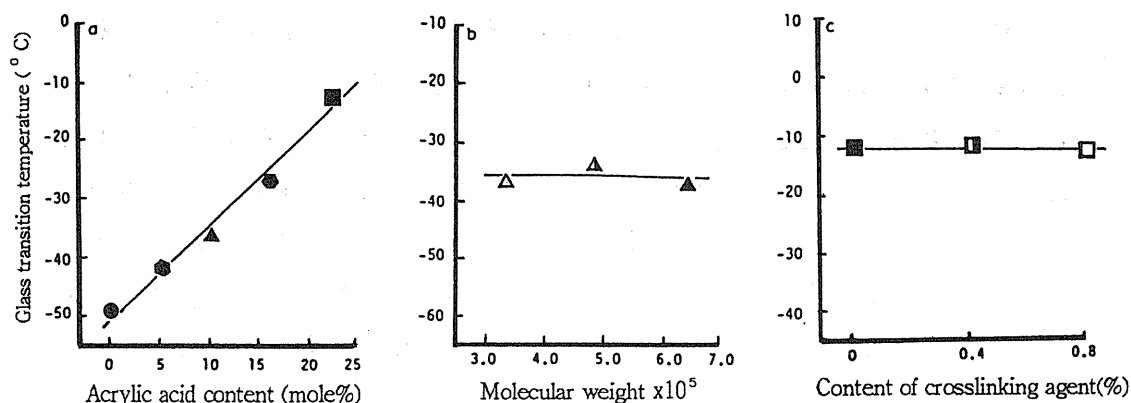


Fig. 17 Effect of copolymer composition on the change in Tg

## 第5節 小括および考察

アクリル系粘着剤の使用は量的には未だゴム系粘着剤に及ばないが、その低刺激性や耐候性などの質的なメリットを生かし広範囲に用いられている<sup>62)</sup>。医療用分野においてもサージカルテープの粘着剤として実績は長い。アクリル系粘着剤は(メタ)アクリル酸アルキルエステルのような低 Tg ポリマーと(メタ)アクリル酸のような高 Tg ポリマーとの共重合体であり、粘着剤中に存在するアクリル酸の含有率、粘着剤を構成するポリマーの分子量、さらには粘着剤中への架橋剤の添加量をコントロールすることによって、それぞれの使用目的に適した物性を得ることが可能である。本章ではこれら粘着剤の物性と粘着剤中での薬物拡散係数を評価し、粘着剤物性と薬物拡散係数との関係づけを行った。

一般に粘度と拡散係数は Stokes-Einstein の式で示されるように反比例

の関係となる。すなわち、拡散の媒体である粘着剤の粘度が増加するとその中を移動する物質の拡散係数は減少する。しかし、前述した 3 因子により粘着剤の粘度を同じ程度に変化させた時、PGE1 の拡散係数はアクリル酸の含有率を変えて作製した粘着剤の系でのみ粘度に対応して変化したものの、他の 2 因子の系においては、粘度の増加にもかかわらず拡散係数は一定の値となった。この現象は 3 段階の温度条件において測定した拡散係数を用いて算出したそれぞれの粘着剤中での活性化エネルギーの変化からも明かとなった。このような Stokes-Einstein の式に従わない現象の原因は、今回測定した粘度が拡散に影響を与える粘着剤中の微細部分の粘度であるマイクロ粘度と異なることを示唆しているものと考えられる。

マイクロ粘度は自由容積理論を応用することにより粘着剤ポリマーの  $T_g$  の関数として表すことが可能である。そこで、3 因子により物性を変化させた粘着剤に対して動的粘弾性を測定し、得られた  $\tan \delta$ -温度プロファイルにおけるピーク温度から求めた  $T_g$  値を用いてマイクロ粘度を求め、解析を行った。その結果、ポリマーの  $T_g$  値に変化が認められたのはアクリル酸の含有率を変化させた粘着剤のみであり、他の 2 因子に対しては、変化は認められなかった。この結果からマイクロ粘度の変化は粘着剤中のアクリル酸の含有率によってのみ影響を受けることが明かとなり、これにより PGE1 の拡散係数の変化が Stokes-Einstein の式に従って良く説明できたことになる。

本章においてはアクリル酸-2-エチルヘキシルとアクリル酸の共重合体という汎用性の高い粘着剤を用いて、拡散係数とマイクロ粘度の関係を明らかにした。アクリル酸含有量の増加で粘着剤のマイクロ粘度が増すことに対する構造論的解析は今後の課題であるが、ここで得られた知見は経皮吸収型製剤に用いる粘着剤を設計する上で有用であり、利用価値は高いものと考えられる。

### 第3章 薬物拡散係数と薬物の物理化学的性質の関係<sup>63)</sup>

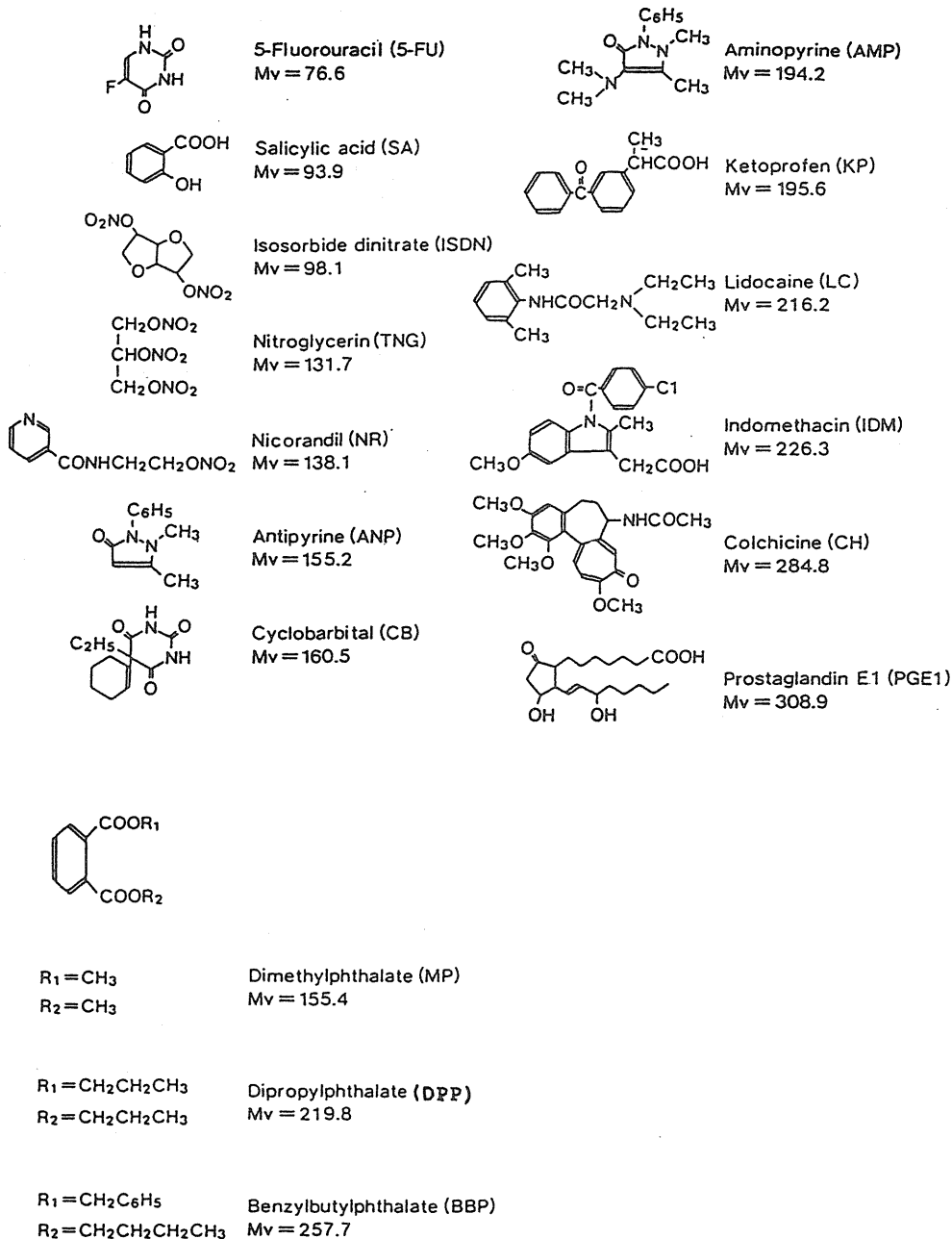
物質が媒体中を拡散移動する場合、その拡散速度は媒体の性質に大きく影響される。前章においては粘着剤層を薬物拡散の媒体として用いた時の媒体の性質と拡散係数との関係を検討した。この媒体の性質と並んで拡散に対して影響を及ぼす因子として拡散物質自体の性質がある。本章においては、分子の大きさと官能基に注目して 16 種類の薬物を選択し、それらの因子が拡散係数に与える影響について検討した。

Fig. 18 には用いた薬物の構造式と分子容を示した。分子容は最小で  $76.6 \text{ cm}^3/\text{mole}$  の 5-フルオロウラシルから最大で  $308.9 \text{ cm}^3/\text{mole}$  のプロスタグランディン E<sub>1</sub> までの範囲のものをを用いた。また、薬物が持つ官能基は大きく 5 種類のカテゴリーに分けることができた。

#### 第1節 薬物の大きさの影響

16 種類の薬物を個々にアクリル系粘着剤中に配合し粘着テープ製剤を作製した。アクリル系粘着剤としては 2 章にて用いたアクリル酸-2-エチルヘキシルとアクリル酸の共重合体の中でアクリル酸を 22 mole% 含有するものをを用いた。薬物の配合濃度はいずれも約 0.25% であり、粘着剤中で溶解状態にて存在している。これら粘着剤からの薬物放出実験を常法に従って行い、第 1 章で述べた sink 条件下あるいは非 sink 条件下での薬物放出プロファイルの解析法に従って拡散係数を算出した。

Fig. 19 に得られた拡散係数の対数値 (Log D) とそれら薬物の分子容 (Mv) との関係を示す。全体としては薬物が大きくなると拡散係数は減少しているようであるが、ばらつきが大きくはっきりとした傾向は認められなかった。



**Fig. 18** Structure of drugs used in the experiment

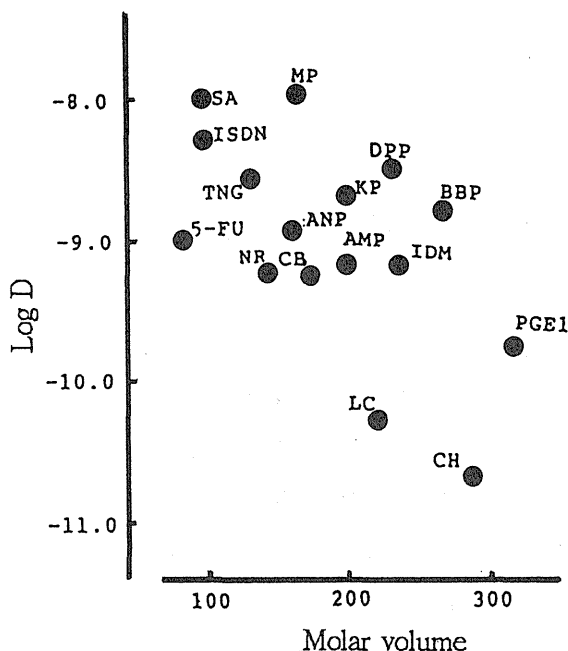


Fig. 19 Relationship between the log D of several drugs and their molar volumes  
Each point represents the mean of 2 experiments

自由容積理論によると、薬物拡散係数はポリマー中に存在する自由容積 (free volume;  $f$ ) と以下のような関係を有する<sup>64)</sup>。

$$D = D_0 \exp \left( -\frac{\gamma v}{f} \right) \quad (27)$$

ここで  $D_0$  は比例定数、 $\gamma$  は自由容積のかさなり合いを補正する因子、 $v$  は薬物が移動するのに必要とするホールの大きさである。すなわち、ポリマー中を拡散する物質は熱運動により発生したポリマー中の自由容積 (ホール) の中を次々に移動して行くという考え方である<sup>65)</sup>。よって、 $v$  は薬物のサイズに依存してくることになり (27) 式は薬物サイズの指標である  $Mv$  を用いて次のように書き換えることができる。

$$D = D_0 \exp \left( -\frac{r' M_v}{f} \right) \quad (28)$$

$$\text{Log } D = \text{Log } D_0 - \frac{r' M_v}{2.303 f} \quad (29)$$

ここで  $r = r' \times$  定数が成り立つ。

(29) 式は、Log D と  $M_v$  との関係が傾き  $-r/2.303 f$  の直線となることを示しており、これはすなわち、一定温度においてポリマー中を拡散する薬物の拡散係数は、( $r'$  と  $f$  が一定値となるので) 拡散する薬物の大きさ ( $M_v$ ) のみの関数となることを示している。しかし、この考えを実際の薬物拡散のデータにあてはめて見ると Fig. 19 の結果が示すとおり、Log D と  $M_v$  との関係は、ばらつきが大きく直線性は示されなかった。この事は、ポリマー中の薬物拡散に影響を及ぼす因子として、薬物の分子容だけではなく他の因子、たとえば薬物とポリマー成分との相互作用といったものを考える必要があることを示している。

## 第2節 薬物と粘着剤との相互作用の影響

この実験に用いたアクリル系粘着剤は官能基としてカルボキシル基を有しているため、その中を拡散する薬物との間に相互作用を生じることが予想される。そこで用いた 16 種類の薬物を官能基により 5 種類のカテゴリー [エステル, カルボキシル, ニトロ, 3 級アミン, 2 級アミン (酸アミド)] に分類し、Fig. 19 で得られた Log D と  $M_v$  との関係を再評価した。その結果、Fig. 20 で示すように、薬物を官能基群で分類することにより拡散係数と分子容との間に良好な直線性が得られた。また、それぞれの直線はほぼ平行となり、ほとんど無極性に近く粘着剤との間で相互作用が生じ難いと考えられる。

アルキルフタレート誘導体群 (MP, DPP, BBP) の拡散係数が最も大きくなった。この平行移動の程度は相互作用の強さを表しているものと予想される。

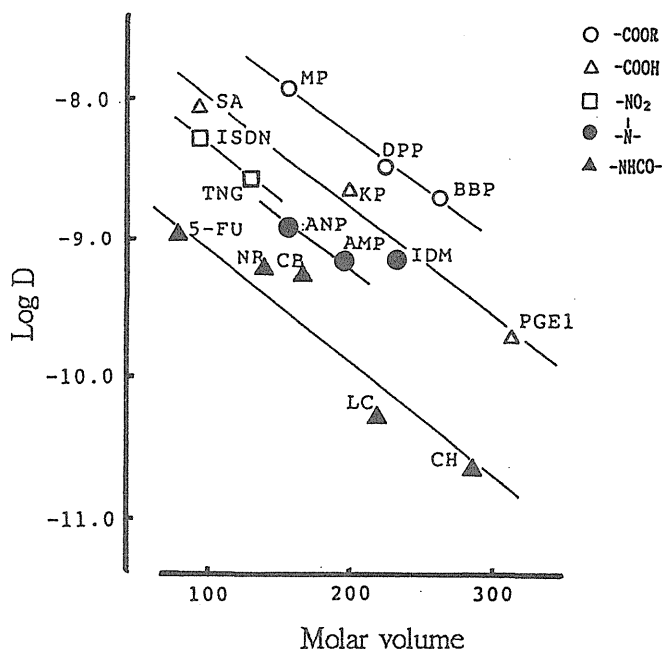


Fig. 20 Relationship between the  $\log D$  and  $M_v$  of drugs under considering their functional group

そこで、これら薬物と粘着剤成分との相互作用について更に検討した。まず、拡散に及ぼす薬物の大きさの影響を排除するために分子容の値が近似し、官能基の異なる 4 種の薬物 (DPP:  $M_v=219.8$ , KP:  $195.6$ , AMP:  $194.2$ , LC:  $216.2$ ) を選び、それらについて解析を行った。前章で述べたように、粘度と  $T_g$  は WLF 式から導入された (26) 式によって関係づけることができる。また、(26) 式を拡散係数と  $T_g$  との関係式にするために、(21) 式で示す Stokes-Einstein の式を (26) 式中に導入すると次に示す (30) 式が得られる。



$$\text{Log D} - A = \frac{-896.2}{51.6 + (T - T_g)} \quad (30)$$

ここで A は係数である。次に前章の Fig. 16 のプロファイルより求めた 2EHA/AA = 78/22 の粘着剤の T<sub>g</sub> 値 (261 K) と実験温度 (310 K) を (30) 式中に導入すると右辺は -8.87 となる。すなわち、この粘着剤を用いた時の拡散係数は薬物の性質によらず一定の値となることがわかる。しかし、実際には、大きさがほとんど同じ DPP, KP, AMP, LC の 4 種類の薬物の拡散係数は大きく異なる。すなわち、粘着剤中の薬物拡散係数の解析においては薬物と粘着剤成分との相互作用を考慮する必要があることが示される。この相互作用を補正する値が (30) 式中の A 値である。より強い相互作用により A 値はより小さな値となる。Table 4 には 4 種類の薬物に対して、上述の拡散係数値 (LogD=-8.87) と実際得られた拡散係数値との差として算出した A 値を示す。

Table 4 A and  $\beta$  values of several drugs

Drug	DPP	KP	AMP	LC
A value	0.3733	0.1933	-0.2467	-1.4067
$\beta$ value	0.0002	3.66	6.15	25.1

A 値は LC で最も小さくなり AMP, KP そして DPP の順に大きくなった。これは 2 級アミノ基 (酸アミド基) を有する薬物が粘着剤のカルボキシル基と強く相互作用しカルボキシル基やエステル基を有する薬物とはあまり相互作用しないことを示している。しかし、ここで得られた相互作用の強度は粘着剤のカルボキシル基と薬物の官能基との静電気的な相互作用ではうまく説明できない。特に、電子が N 原子の部分にわずかに極在化しているに過ぎない 2 級アミン (酸アミド) に対して、粘着剤ポリマーのカルボキシル基が強く相互作用するとは考えにくい。それ故、相互作用についても新たな観点から検討する必要が生じた。

ポリマー中の薬物の拡散係数はポリマー同志の相互作用によっても影響を受ける。また同時に、この相互作用はポリマーのレオロジーともまた密接に関係してくる。レオロジーの指標であるポリマーのガラス転移温度は、ポリマー中に含有する薬物濃度（C）を増してゆくことにより低下していくことが知られている。この関係は（31）式で表される<sup>66)</sup>。

$$T_g = T_g^0 - (\beta / \alpha_2) C \quad (31)$$

ここで  $T_g^0$  は薬物を含まないポリマーのガラス転移温度であり、 $\alpha_2$  と  $\beta$  はそれぞれポリマーの熱膨張係数と拡散する薬物がポリマー中の自由容積を増加させる能力の指標である。ポリマーはその成分同志のからみ合いや相互作用により一定の物性を維持している。そこに薬物を入れていくと薬物がポリマー成分と相互作用し、結果としてポリマー成分同志の相互作用が減少する。この減少が  $T_g$  の低下という形で（31）式で示すように表される。ここで、 $\beta$  値が薬物とポリマーとの相互作用の指標となる。（31）式を（30）式中に導入することにより、（32）式を得た。

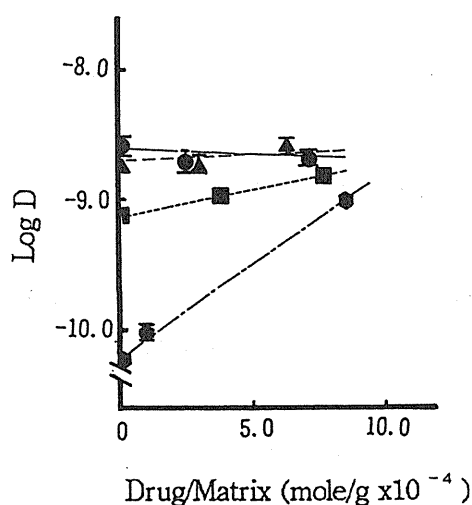
$$\text{Log } D - A = \frac{-896.2}{51.6 + [T - T_g^0 + (\beta / \alpha_2) C]} \quad (32)$$

この式の中に実験温度（ $T = 310 \text{ K}$ ），用いた粘着剤のガラス転移温度（ $T_g^0 = 261 \text{ K}$ ）を代入すると（33）式が得られた。

$$\text{Log } D - A = \frac{-896.2}{101 + (\beta / \alpha_2) C} \quad (33)$$

こうして、粘着剤中の薬物含有量（C）とその粘着剤中での薬物拡散係数（D）とを関係づける式が得られた。この式から、薬物とポリマーの相互作用が推測できると考えられる。そこで、4種類の薬物を種々濃度で含む粘着テープ製剤を作製し、それら製剤からの薬物放出プロファイルを得た。そし

て、このプロファイルの解析から拡散係数を算出した後、得られた拡散係数と薬物含有濃度との関係をプロットした。Fig. 21 に Log D - C プロファイルを示す。本来 (32) 式で示される Log D と C の関係は放物線になるはずであるが、濃度の範囲が狭いため近似的に直線関係が得られたものと考えられる。このプロファイルをもとに (32) 式中の未知数 A と  $\beta/\alpha_2$  の項を変数として非線形最小二乗法によりカーブフィッティングを行うと A 及び  $\beta/\alpha_2$  の値が求まる。また、前述したように一般的に  $\alpha_2$  の値は  $4.8 \times 10^{-4} \text{ deg}^{-1}$  という値をとるので  $\beta$  値の算出が可能となる。Table 4 に 4 種類の薬物それぞれについて得られた  $\beta$  値をまとめた。  $\beta$  値が大きいほど薬物はポリマー成分と強く相互作用することを示している。この  $\beta$  値より、アクリル系粘着剤と薬物の相互作用の強さは  $\text{LC} > \text{AMP} > \text{KP} > \text{DPP}$  の順となり、A 値より評価した結果と良く一致した。



**Fig. 21** Effect of drug concentrations in the PSA matrix on their diffusion  
**Key:** ●, DPP; ▲, KP; ■, AMP; ◆, LC. Each points represents the mean  $\pm$  SD of 3 experiments

### 第3節 FT-IRによる粘着剤と薬物との相互作用の評価

前節において薬物の種類により粘着剤との間で生じる相互作用の強さが異なることが示された。これを拡散挙動以外の方法を用いて確認するためフーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR) による分析を行った。赤外分析は構造解析ばかりでなく、微細情報を得るための重要な分析方法である。経皮吸収の研究においても、皮膚透過のルートや透過を促進する物質の作用メカニズムの解明などに対して、多くの有益な情報を与えている<sup>67~69)</sup>。この実験においてはアクリル系粘着剤のカルボキシル基由来の  $-OH$  伸縮振動に注目して、薬物との相互作用を評価した。粘着剤は放出実験に用いた状態と同じバルク状態で評価するのが最も望ましいが、粘着剤層を作製する場合、サンプル間の厚みを精度よく揃えることが困難であるため、この実験においては粘着剤及び薬物を四塩化炭素に溶解した状態にて評価した。四塩化炭素は  $-OH$  伸縮振動が観察される  $4000 \sim 2000 \text{ cm}^{-1}$  において妨害する吸収が存在しないため溶媒として用いた。モデル粘着剤としては最も相互作用が強く出現するものと予想されるアクリル酸 22 mole % 含有する粘着剤を選択した。Fig. 22 には粘着剤 (2EHA/AA=78/22) のスペクトルを示す。

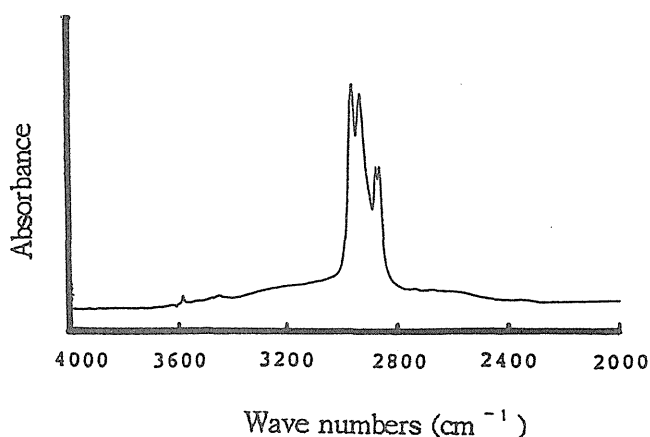


Fig. 22 Spectra of typical PSA (2EHA/AA=78/22) in the region (4000 - 2000  $\text{cm}^{-1}$ )

スペクトルには  $\text{-OH}$  の吸収とアルキル基の強い吸収が観察された。このアルキル基の吸収は  $\text{-OH}$  の伸縮振動を評価する上で妨害となる。そこで、この吸収をアクリル酸を含有しない 2EHA のホモポリマー (2EHA/AA=100/0) のスペクトル (Fig. 23) との差スペクトルをとることにより除いた。

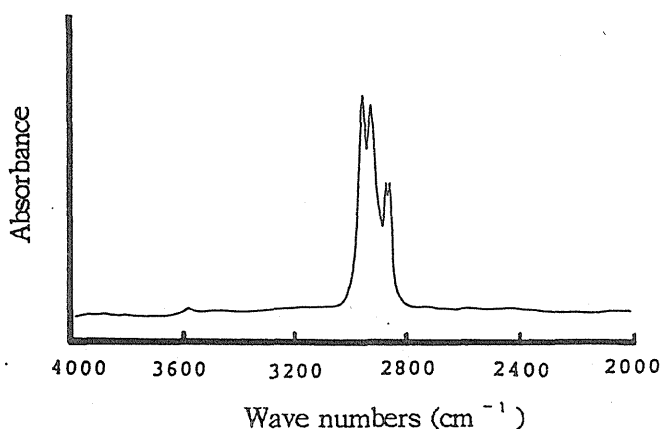


Fig. 23 Spectra of typical PSA (2EHA/AA=100/0) in the region (4000 – 2000  $\text{cm}^{-1}$ )

Fig. 22 と Fig. 23 の差スペクトルをとると Fig. 24 になる。このようにしてアクリル系粘着剤のカルボキシル基由来  $\text{-OH}$  伸縮振動のスペクトルを得た。

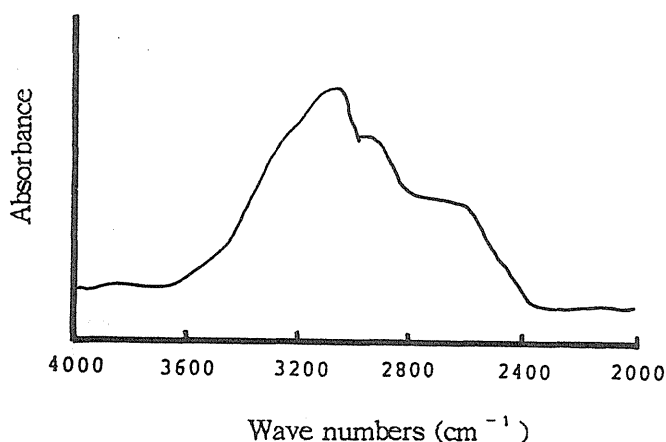


Fig. 24 Spectra of OH stretching vibration of typical PSA (2EHA/AA=78/22) in the region (4000 – 2000  $\text{cm}^{-1}$ )

Fig. 25 に、このような方法で求めた、アクリル酸を 10, 16, 22 mole% 含有する粘着剤の -OH 伸縮振動を示す。

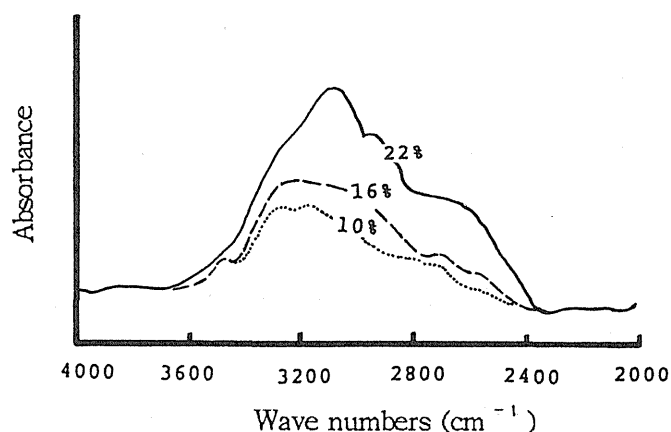
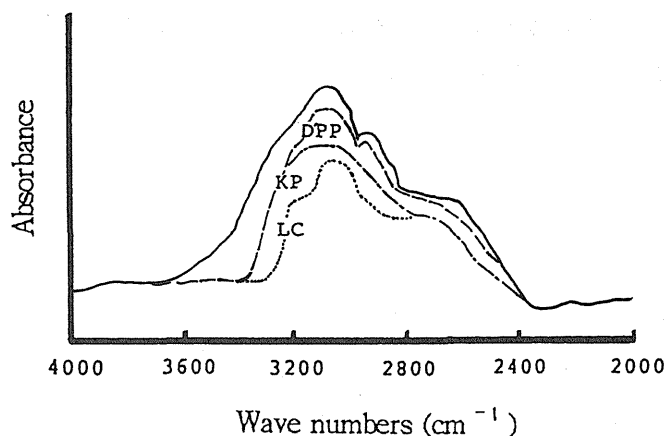


Fig. 25 Spectra of OH stretching vibration of typical PSA in the region (4000 – 2000  $\text{cm}^{-1}$ ) showing change in acrylic acid contents

アクリル酸の増加に従って -OH 吸収が増加した。これは、粘着剤中のカルボキシル基の量が増加した結果であると考えられる。

Fig. 26 には薬物 (DPP, KP, LC) と粘着剤とを四塩化炭素溶液中で混合溶解し測定したスペクトルから、薬物のスペクトル及び粘着剤のアルキル基のスペクトルを引いたスペクトルを示す。



**Fig. 26** Spectra of OH stretching vibration of typical PSA (2EHA/AA=78/22) in the region (4000 – 2000  $\text{cm}^{-1}$ ) showing change in kind of drug  
*Solid line refers to PSA without drug*  
*PSA/drug=1.0/7.8 molar ratio*

粘着剤の OH 伸縮振動は薬物と混合溶解することにより減少し、その減少の程度は薬物の種類に依存した。この吸収の減少は OH 伸縮振動が薬物によって抑制されることを示しており、すなわち、薬物と粘着剤との相互作用を示しているものと考えられる。

この FT-IR による評価から、アクリル系粘着剤と薬物との相互作用は  $\text{LC} > \text{KP} > \text{DPP}$  の順となり、このランクオーダーは前述の A 値や  $\beta$  値を用いた評価結果と良く一致した。

#### 第 4 節 小括および考察

粘着剤中の薬物拡散に及ぼす薬物自体の影響について評価した。自由容積分論によれば、ポリマー中の薬物の拡散係数は薬物の分子容の関数として表される。実際に、Kokes らは酢酸ビニルポリマー中の種々化合物の拡散係数とそ

れら化合物の分子容との関係进行评估し、一部の例外を除いて良好な直線関係が得られることを示した<sup>70)</sup>。また、木下らは酢酸セルロース中の種々化合物の拡散係数とそれら化合物の分子容との関係进行评估し、良好な直線関係を得ている<sup>71)</sup>。これらの結果からは、拡散する物質の大きさが拡散速度（拡散係数）の良好な関数となり、拡散はポリマーセグメントの熱運動によってのみ影響を受けることが理解できる。しかし、アクリル系粘着剤のような極性官能基（カルボキシル基）を持つポリマー中を同じく極性官能基を有する薬物が拡散する場合は、両者の間に分子間相互作用が生じることが十分予測される。実際にアクリル系粘着剤中の種々薬物の拡散係数の対数値をそれら薬物との分子容に対してプロットすると、個々の値のばらつきが大きくはっきりした傾向は認められなかった。しかし、薬物の官能基を考慮すると、官能基群ごとに良好な直線性が得られることが明かとなった。この知見から、アクリル系の粘着剤を TDDS の基剤として選択した場合、薬物の官能基によりその薬物の拡散係数を予測することが可能となった。

薬物の種類による相互作用の強さの違いは、その  $\text{Log } D - Mv$  プロファイルを、粘着剤ポリマーとの間に相互作用をほとんど生じないと予想されるアルキルフタレート誘導体を用いた時の  $\text{Log } D - Mv$  プロファイルと比較し、どの程度、低拡散係数側にシフトしているかで推定することが可能である。しかしこれはあくまでも客観的な評価であり、数値化することが望ましい。

拡散係数は前述の通り拡散する物質の大きさにも大きく影響される。そこでまず、薬物の大きさの影響を除くため、分子容が近似した薬物群 4 種類（LC, KP, AMP, DPP）を選び、薬物とポリマーとの相互作用のみが拡散性の違いに影響を与える条件にて実験を行った。薬物を粘着剤中に入れると薬物はポリマー成分と相互作用し、結果としてポリマーのガラス転移温度が低下し、粘着剤の粘度が低下する。この粘度の低下は薬物の含有濃度と薬物とポリマー成分との相互作用のしやすさ（ $\beta$  値）に依存してくる。ここで拡散係数は Stokes-Einstein の式で示される通り拡散媒体の粘度と反比例の関係となるので、拡散係数と薬物濃度との関係より粘着剤ポリマーと薬物との相互作用の強さ（ $\beta$  値）が得られる。本実験において LC, KP, AMP, DPP の 4 種類



について  $\beta$  値を評価したところ、0.0002 (DPP)  $\sim$  25.1 (LC) まで変化した、相互作用の数値化が可能である事がわかった。次に、この相互作用を薬物の拡散という間接的な評価でなく、より直接的な評価である FT-IR による分析を行った。評価は粘着剤のカルボキシル基由来の OH 伸縮振動の吸収に注目して行った。粘着剤中に薬物 (LC, KP, DPP) を添加すると粘着剤の OH 伸縮振動の吸収が減弱し、その程度は相互作用の強さを反映して薬物により異なる結果を示した。FT-IR 分析により得られた薬物と粘着剤との相互作用の関係は  $\beta$  値より予想される結果と良く一致し、 $\beta$  値による評価の妥当性を裏づける結果となった。

この実験の結果より、アクリル系粘着剤の組成と薬物の分子容並びに薬物の持つ官能基が既知のものとなれば、その粘着剤中での薬物の拡散係数が予測できることが明かとなった。

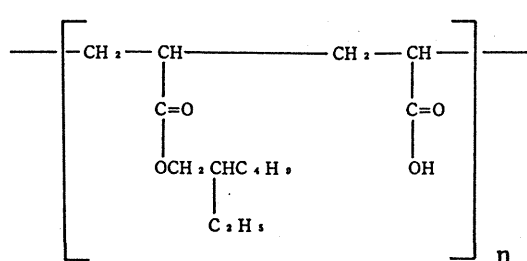
## 第4章 相互作用における粘着剤と薬物の特異性<sup>72)</sup>

前章においてはアクリル系粘着剤と薬物との相互作用を評価し、カルボキシル基をその構造中に有するアクリル系粘着剤に対しては、2級アミノ（酸アミド）基を有する薬物が特異的に相互作用するという知見が得られた。また、薬物の分子容や官能基の情報から、拡散係数を予測することが可能となった。しかし、3章までに検討したアクリル系粘着剤以外の、構成成分が全く異なる他の粘着剤を用いた場合の予測は不可能であった。そこで本章では、他の粘着剤においても相互作用に対する知見を得るために実験を行った。

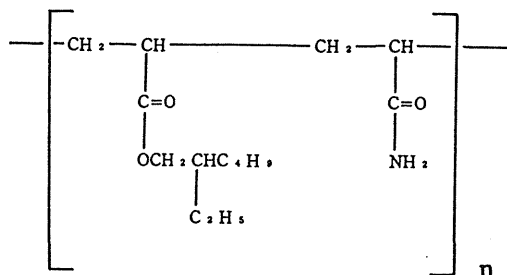
粘着剤として用いられる組成はアクリル系の他にゴム系やシリコン系などが挙げられる。そこで、これらの粘着剤に官能基の異なるアクリル系粘着剤（アクリルアミド含有）を加えた4種類について薬物との相互作用を中心に検討を加えた。ゴム系粘着剤としては、天然ゴムがエラストマーとして繁用されているが、天然物ゆえに品質が不安定であったり、アナフィラキシー作用によるショック症状の発現が報告されるなど<sup>73)</sup>、TDDSの基剤として用いるのは好ましくない。そのため、最近は合成ゴム系のエラストマーが主流となりつつある。この実験においてはポリイソブチレンの高分子量物と低分子量物の混合系をゴム系粘着剤として用いた。また、系の単純化のため粘着付与剤の配合は除いた。

シリコン系粘着剤は直鎖高分子量のポリシロキサンと3官能あるいは4官能の低分子量のポリシロキサンとの混合物である市販品を用いた（Dow Corning #2920）。

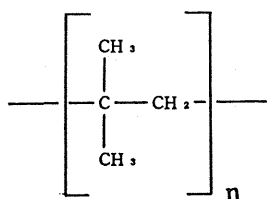
Fig. 27にはアクリル系（2種）、ゴム系そしてシリコン系粘着剤の構造を示す。



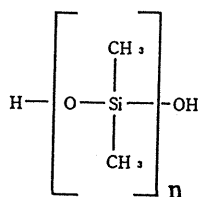
2EHA/AA



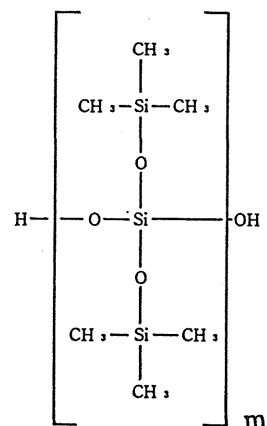
2EHA/AAm



PIB



Silicone gum



Silicone resin

Silicone

Fig. 27 Chemical structure of several PSA polymers

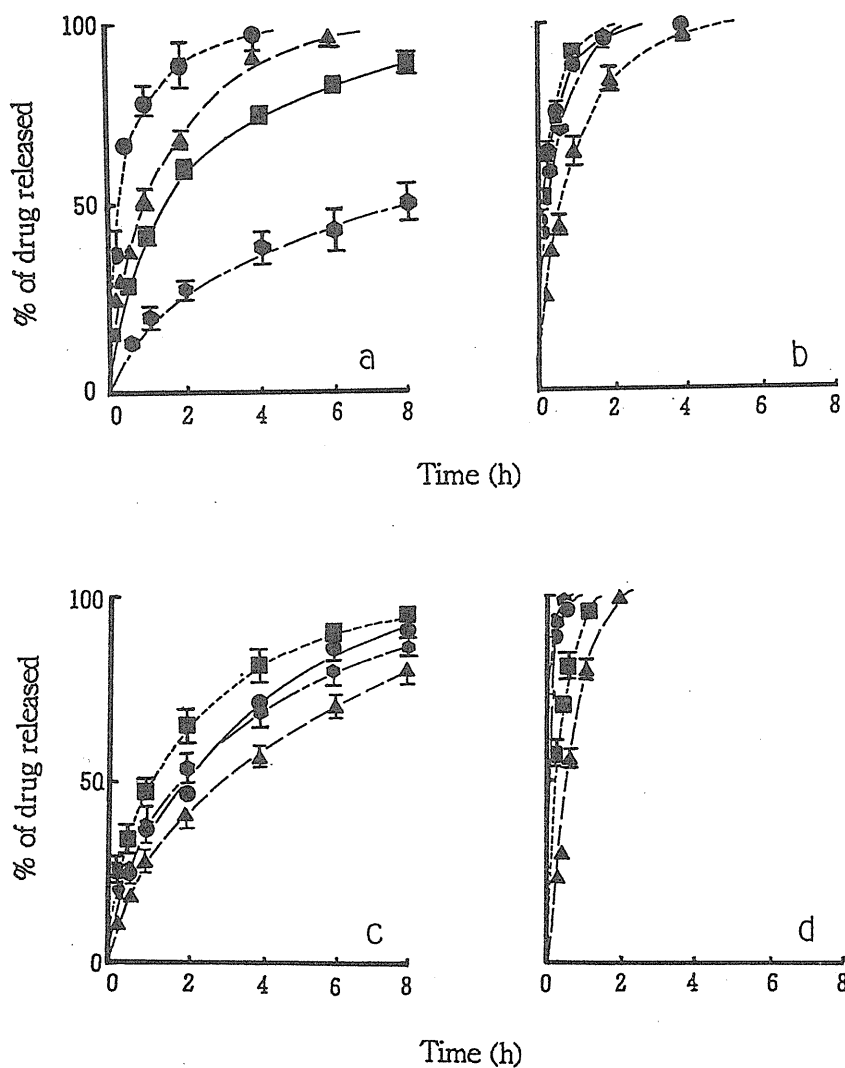
アクリル酸含有アクリル系粘着剤ではその構造中に極性基であるカルボキシル基を含んでおり、アクリルアミド含有アクリル系粘着剤中では酸アミド基を含む。一方、シリコーン系粘着剤ではシロキサン結合が若干の極性部分を有するがほとんど無極性に近い。またポリイソブチレン系粘着剤はその構造中に極性部分を持たない無極性ポリマーから成る。本章では、このような種々の構造を有する粘着剤を用いてその中を拡散する薬物と粘着剤成分との特異的相互作用

の評価を行った。

## 第 1 節 種々粘着剤からの薬物放出性

Fig. 28 には 4 種類の粘着剤からの 4 種類の薬物の放出プロファイルを示す。シリコーン系粘着剤は全ての薬物に対して非常に速い放出性を示した。これは、この粘着剤の著しく低いガラス転移温度と大きな熱膨張係数に原因しているものと考えられる。一方、アクリル系粘着剤（2 種）においては薬物の放出性は薬物の種類に大きく依存していた。これは薬物と粘着剤との分子間相互作用の影響であると推察される。更に PIB 系粘着剤においては、すべての薬物でほぼ同じ放出性を示した。これは PIB 系粘着剤が非極性であり、薬物と相互作用が存在せず、放出性が薬物の分子の大きさのみの関数となるためと考えられる。

得られた放出プロファイルからの拡散係数の算出は、薬物が溶解状態で存在している場合は (1) あるいは (8) 式を用いて行い、懸濁状態の場合は (2) 式を用いた。4 種類の薬物の 4 種類の粘着剤中への溶解度並びに放出プロファイルから算出した拡散係数を Table 5 にまとめた。



**Fig. 28** Release of 4 drugs from 2EHA/AA (a), 2EHA/AAm (b), PIB (c), Silicone (d)  
**Key;** ● ; DPP, ■ ; AMP, ▲ ; KP, ◆ ; LC. Each value represents the mean  $\pm$  SD of 3 experiments

**Table 5 Solubility and Log D of 4 drugs in the PSA matrices and  $\beta$  value obtained from Log D – C profile**

a) Solubility (mg/cm <sup>3</sup> )				
Matrix	DPP	AMP	KP	LC
2EHA/AA	223.7 ( 3.3)	95.1 ( 3.2)	61.3 ( 3.3)	438.6 (49.3)
2EHA/AAm	216.2 (16.1)	14.1 ( 1.6)	95.9 ( 5.1)	199.7 (12.3)
PIB	62.7 ( 2.7)	48.3 ( 0.3)	0.8 ( 0.2)	62.4 ( 2.8)
Silicone	12.9 ( 1.9)	39.6 ( 4.0)	4.2 ( 0.6)	81.0 ( 1.7)
b) Logarithm of diffusion coefficient (cm <sup>2</sup> /s) <sup>1)</sup>				
Matrix	DPP	AMP	KP	LC
2EHA/AA	-8.57 (0.07)	-9.13 (0.02)	-8.74 (0.01)	-10.25 (0.03)
2EHA/AAm	-8.10 (0.03)	-8.25 (0.04)	-8.84 (0.02)	-8.31 (0.03)
PIB	-9.30 (0.07)	-9.42 (0.08)	-9.60 (0.02)	-9.34 (0.04)
Silicone	-8.01 (0.13)	-7.35 (0.01)	-8.34 (0.06)	-7.38 (0.02)
c) $\beta$ value <sup>2)</sup>				
Matrix	DPP	AMP	KP	LC
2EHA/AA	0.0002	6.15	3.66	25.1
2EHA/AAm	0.845	0.0001	6.54	0.187
PIB	1.75	0.509	-0.0005	-0.0001
Silicone	—	-0.0004	-0.0004	-0.0035

1) Each value represents the mean  $\pm$  SD of 3 experiments

2) Each value was calculated by curve fitting the mean LogD–C profiles to eq.32

## 第2節 粘着剤の種類による相互作用の変化

第3章第2節において検討した方法を用いて粘着剤と薬物との相互作用を評価した。アクリル系（2種）、シリコーン系、ゴム系（PIB）それぞれに対する4種類の薬物のLog D – CプロファイルをFig. 29に示す。

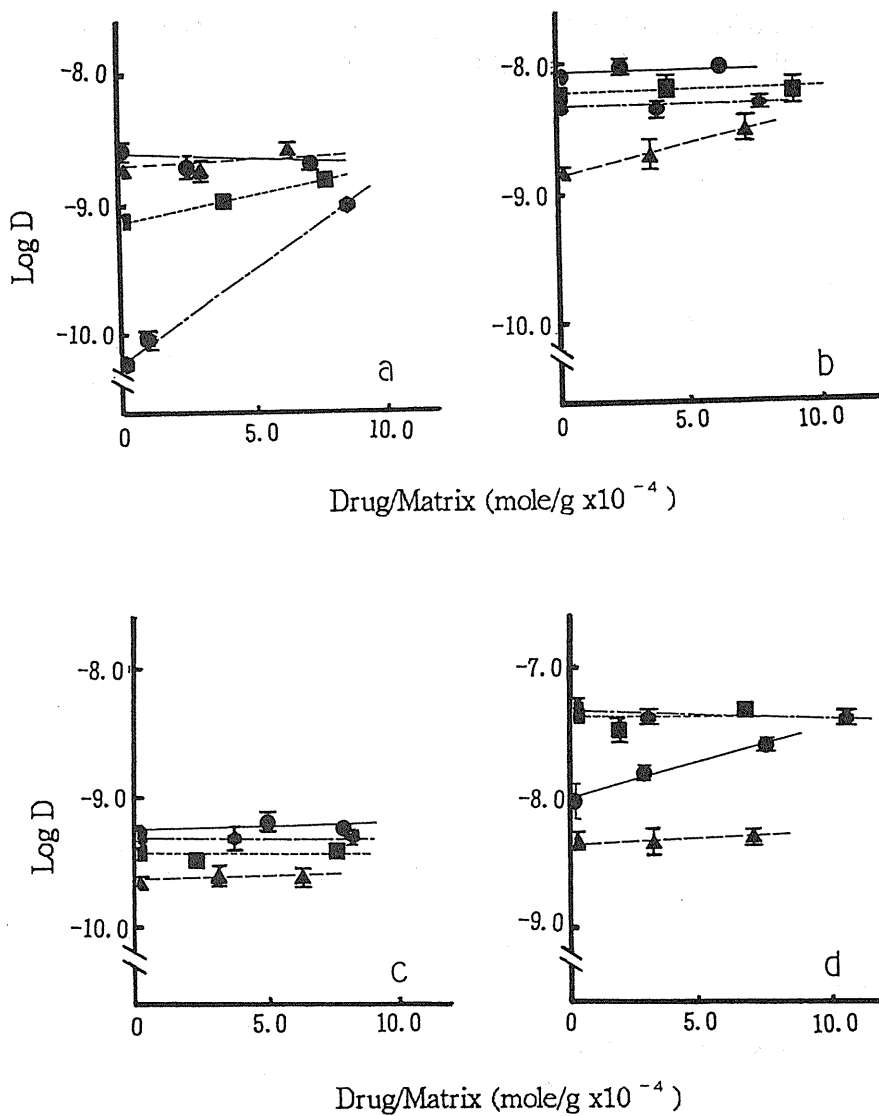


Fig. 29 Effect of drug concentrations in the 2EHA/AA (a), 2EHA/AAm (b), PIB (c), Silicone (d) PSA on their diffusion  
 Key; as the same of Fig.28. Each value represents the mean  $\pm$  SD of 3 experiments

アクリル酸を含有する粘着剤中における薬物拡散についてはすでに前章にて詳細に解析した。アクリルアミド基を含有する粘着剤中ではカルボキシル基を有する KP の拡散係数とその含有濃度により大きく変化した、他の薬物に対してはほとんど変化しなかった。一方、PIB 系粘着剤はいかなる薬物に対してもその薬物含有濃度に依存せず、ほぼ一定の拡散係数を示した。これは、PIB 系粘着剤中を拡散する薬物の拡散係数は、ポリマーとの間に相互作用が存在しないためその薬物の大きさのみの関数となり、単純な自由容積理論を用いて解析できることを示しているものと考えられる。シリコーン系粘着剤に対しては一部の例外を除いて PIB 系粘着剤と同様に薬物含有濃度による拡散係数の変化は認められなかった。シリコーン系粘着剤中での KP の拡散係数が小さな値となるのは、KP の低溶解度が原因であると考えられる。また、DPP に対してその濃度に依存した拡散係数の変化が認められたが、これは DPP がシリコーンポリマーに対する貧溶媒となりポリマーを凝集してしまうため、正確な評価がなされていないものと推察される。この  $\text{Log } D - C$  プロファイルから相互作用パラメータ ( $\beta$ ) を算出すると Table 5 に示す値が得られた。

大きな  $\beta$  値はより強い相互作用の存在を示唆している。アクリル酸含有アクリル系粘着剤に関しては、前章で示したように 2 級アミノ基 (酸アミド基) を有する LC に対して特異的な強い相互作用が認められた。一方、アクリルアミド含有アクリル系粘着剤においては、カルボキシル基を有する KP を用いた場合、強い相互作用が認められた ( $\beta = 6.54$ ) もの、他の薬物ではほとんど相互作用が認められなかった ( $\beta = 0.0001 \sim 0.845$ )。また、PIB 系粘着剤においては、全ての薬物で  $\beta$  は小さな値となり ( $\beta = -0.0005 \sim 1.75$ )、シリコーン系粘着剤に対してもまた  $\beta$  は小さな値となった ( $\beta = -0.0035 \sim -0.0004$ )。



### 第3節 小括および考察

現在臨床にて用いられている経皮吸収製剤の粘着剤としては、アクリル系（フランドルテープ S，トーアエイヨー<sup>®</sup>），ゴム系（ヘルツァー，大鵬薬品工業<sup>®</sup>）そしてシリコン系（ニトロダーム，チバガイギー）など、さまざまである<sup>7,4)</sup>。それらの選択の際には皮膚に対する粘着性や刺激性はもちろんのこと、薬物の溶解性や拡散性そしてコストなどさまざまな要因が絡み合ってくる。本章においてはその要因の一つである薬物と粘着剤との相互作用について評価した。相互作用は、薬物とポリマーとが相互作用することにより2次的に影響されるポリマーセグメント同志の相互作用を、ポリマーのガラス転移温度さらにはポリマー中での薬物拡散係数の変化として捉え評価した。その結果、構造中に極性官能基を有するアクリル系粘着剤の使用において、特定の薬物との間に強い分子間相互作用が働く可能性があるため十分な注意が必要であることが明かとなり、一方、ゴム系粘着剤の一つである PIB 系粘着剤やシリコン系粘着剤を用いた場合は相互作用の心配はあまりないことが明らかとなった。

## 結論

以上、4章にわたり粘着剤中での薬物の拡散挙動について検討を行った。その結果以下の結論を得た。

### 1. 粘着剤からの薬物放出挙動の解析

放出液及び粘着剤層に対して溶解性の異なる3薬物の放出プロファイルの評価し、放出パターンとして含有する全ての薬物が放出する場合と放出が途中で止まってしまう場合の2種類が得られることを示した。全ての薬物が放出するプロファイルは良く知られた sink 条件下での放出プロファイルの解析法により評価できた。一方、放出が途中で止まってしまうプロファイルは、粘着剤中の薬物拡散係数の他に、放出液と粘着剤層間の薬物分配係数を導入した式により解析を試みたが良好な結果は得られず、新たに分配係数と同時に粘着剤と放出液間界面に薬物の移動抵抗を導入したモデルに基づき構築した（ラプラス次元の）式を用いることにより解析できることを明らかにした。

また、この解析に際しては、通常の拡散挙動の解析に用いられるような複雑かつ難解な拡散式を用いる事なく、ラプラス変換アルゴリズムを非線形最小二乗法プログラムに組み込んだプログラムを用いることにより、ラプラス次元で得られた簡単な拡散式を用いて精度の高い解析が可能であることを示した。

### 2. 薬物拡散係数と粘着剤物性との関係

アクリル系粘着剤を用いてその中を拡散する薬物の拡散係数と粘着剤組成との関係の評価し、拡散係数は粘着剤中に存在するアクリル酸の含有率の変化によって著しく影響されることを示した。そして、この原因を粘着剤の粘度に注目して解析し、粘着剤ポリマーのガラス転移温度の関数として表されるマイクロ粘度が拡散に影響していることを明らかにした。

### 3. 薬物拡散係数と薬物の物理化学的性質との関係

粘着剤中での薬物拡散係数に対する薬物自体の大きさの影響を調べ、拡散係数が粘着剤と薬物との相互作用を考慮することにより、薬物の大きさの良好な関数となることを示した。また、その相互作用の強さを、ポリマーのガラス転移温度の変化によって生じる拡散係数の変化から、数値化して評価できることを明らかにした。

### 4. 相互作用における粘着剤と薬物の特異性の評価

市場にて用いられている代表的な粘着剤組成（4種）について薬物との間の相互作用を評価し、極性官能基を有するアクリル系粘着剤中での薬物拡散においては相互作用の存在に注意すべきであることを示した。一方、シリコーン系やゴム系粘着剤においては、薬物との間の相互作用はほとんど考慮する必要がないことを明らかにした。

以上述べた研究結果により、経皮吸収型製剤の薬物移動の出発点である粘着剤中での薬物の拡散挙動がより詳細に明かとなった。これにより、薬物拡散の点からその薬物に適した粘着剤の選択が可能となったばかりでなく、製剤適用後の体内動態にいたるまで薬物の存在状態を連続した系として扱うことが可能となり、皮膚透過プロファイルや血中濃度の予測など TDDS 製剤を設計する上での有効な手段が得られたものと考えられる。

## 謝 辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました、城西大学薬学部 森本雍憲教授に深甚なる謝意を表します。

また、ご指導並びにご激励を賜りました、城西大学薬学部 杉林堅次助教授に深謝致します。

さらに、本研究の機会をお与えくださいました、ニチバン㈱東京研究所 伊藤俊男所長に深く感謝を致します。

その他、実験にご協力戴きました城西大学製剤学教室関係諸氏並びにニチバン㈱東京研究所諸氏に感謝いたします。

# 実験の部

## 第1章 実験の部

### 1. 実験材料

モデル薬物として用いたアミノピリン (AMP), エチニルエストラジオール (EE), ジプロピルフタレート (DPP) はそれぞれ和光純薬工業㈱、東京化成㈱、並びに Sigma Chemical Co. より購入し、粘着剤の原料となる2-エチルヘキシルアクリレート (2-EHA) とアクリル酸 (AA) はそれぞれ三菱油化㈱と和光純薬工業㈱から購入した。開始剤として用いたラウロイルパーオキシド (LPO) は東京化成㈱から購入した。これらの薬物と粘着剤原料は精製せずにそのまま用いた。他の試薬は市販特級品を購入しそのまま用いた。

### 2. 粘着剤の合成

アクリル系粘着剤は 2-EHA と AA を原料として、ラジカルを開始剤として用いた溶液重合法により合成した。合成の手順について以下に示す。

2-EHA, AA 及び溶媒である酢酸エチル／アセトン混液を攪拌機と還流装置及び滴定器を備え付けた三口フラスコ中に入れ  $N_2$  パージを行いながら 87 °C で還流させた。次に LPO の 酢酸エチル溶液 (4.0 w/w%) を反応液中に滴下して重合を開始し 16.5 時間にわたって反応を持続して、粘着剤溶液を調製した。得られた粘着剤溶液は精製せずにそのまま用いた。

### 3. 粘着テープ製剤の調製

薬物を含有した粘着テープ製剤は 2 で作製した粘着剤溶液を酢酸エチル／アセトン混液にて 25 w/w% に希釈した後、その液をポリエチレンテレフタレート (PET) フィルム上にアプリケーターを用いてキャストニング

し、120℃にて3分間乾燥し、溶媒を揮発させることにより作製した<sup>45)</sup>。この乾燥条件により粘着テープ剤中に溶媒が残留していないことはガスクロマトグラフ法により確認した。

#### 4. 粘着テープ製剤からの薬物の放出実験

粘着テープ製剤からの薬物放出実験は Okumura らの考案した横型セル (有効面積; 0.95 cm<sup>2</sup>, 容積; 2.5 ml)<sup>75)</sup> を用いて行った。放出液としては蒸留水または 40% ポリエチレングリコール (PEG) 400 水溶液を用いた。粘着剤中の薬物濃度は溶解度よりも十分に小さい値である約 0.25 w/w% とした。サンプリング量は 10 µl とし、その中に含有する薬物を HPLC 法にて測定した。

#### 5. 薬物の定量

薬物の定量は HPLC 法を用いて行った。HPLC の条件を以下に示す。

機種 : Hitachi 655 system (日立製作所株)  
カラム : µ Bondapak 10C<sub>18</sub> (Waters, MA, USA)  
移動相 :

AMP Acetonitrile : 0.1% phosphoric acid = 1 : 1  
(+5mM sodium dodecyl sulfate)

EE Acetonitrile : water = 1 : 1

DPP Acetonitrile : water = 8 : 2

検出波長 :

AMP 240 nm

EE 210 nm

DPP 240 nm

#### 6. 粘着剤の薬物溶解度の測定

粘着剤中の薬物の溶解度は Toddywara らの方法<sup>76)</sup>に準じて行った。溶解度の 1/2 の濃度に調製した薬物水溶液 2.0 ml 中に薬物を含まない粘着テープ（粘着剤厚  $40 \pm 1 \mu\text{m}$ ,  $1.0 \text{ cm}^2$ ）を浸し、37 °C にてゆっくりと攪拌した。8 及び 24 時間後に水溶液をサンプリングし、含まれる薬物を定量すると同時に得られた値から粘着剤中への薬物移行量を算出した。ここで粘着剤中の薬物濃度と水溶液中の薬物濃度との比がもとまり、両者が平衡状態に達した時の比率から薬物の粘着剤と水との間の分配係数を求めた。求めた分配係数値と水中への薬物溶解度から粘着剤中への薬物溶解度を算出した。平衡状態は 8 及び 24 時間後の水溶液の薬物濃度に変化がないことから確認した。溶解度は 24 時間後の水溶液中の薬物濃度の値を用いて算出した。

## 第 2 章 実験の部

### 1. 実験材料

粘着剤の原料である 2EHA, AA 及び LPO は第 2 章 1 と同じものを用いた。架橋剤は ジイソシアネートである DDI (Henkel 社) を用いた。モデル薬物として用いたプロスタグランディン E 1 (PGE1) は Sigma 社より購入した。他の化合物や試薬は市販の特級品を用いた。

### 2. 粘着剤の合成

第 1 章 2 と同じ方法にて行った。分子量の異なる粘着剤は、初期のモノマー濃度を変化させて重合を行うことにより作製した。

### 3. 粘着テープ製剤の調製

第 1 章 3 と同じ方法にて行った。粘着剤の架橋は粘着剤溶液中に架橋剤を入れ、同様に操作した。

#### 4. 粘着剤の薬物溶解度の測定

第 1 章 6 と同じ方法にて行った。

#### 5. PGE1 の放出実験

第 1 章 4 と同じ方法で行った。放出液は PGE1 の分解を抑えるために pH 5.0 のフタル酸緩衝液を用いた<sup>77)</sup>。

#### 6. PGE1 の定量<sup>78)</sup>

PGE1 の定量は HPLC 法によって行った。HPLC にて分析する前に、分取した放出液を次のように処理した。放出液中の PGE1 をエーテルで抽出後、エーテル層を乾燥窒素で揮発させ残渣を得た。この残渣に 0.6% ブロモアセトフェノンと、0.0003% のジイソプルエチルアミンのアセトニトリル溶液を加え、37℃で 1 時間振とうした。その後再び溶媒を揮発させ残渣を得た。この残渣に、内標として用いたメチルプレドニゾロンを含有するアセトニトリルを加え、HPLC 分析を行った。分析条件を以下に示した。

機 種 : Hitachi 655 system (日立製作所製)  
カラム : YMC Packed column 6 x 150 mm (山村化学製)  
移動相 : Dichloromethane/1,3-butanediol/water = 995 / 5 / 0.5  
検出波長 : UV 254 nm

#### 7. 拡散係数の算出

粘着剤中の PGE1 の拡散係数は、得られた放出プロファイルを本文中の (8), (14) または (19) 式の拡散係数  $D$  の項を変数として、Hosono らにより開発された高速ラプラス変換アルゴリズム (FILT) をサブルーチン化し、非線形最小二乗法プログラム (MULTI) と組み合わせたプログラム



(MULTI (FILT)) により曲線あてはめを行うことにより求めた。

## 8. 粘着剤の粘度の測定

粘着剤の粘度は PSTC (Pressure Sensitive Test Council) の No.7 に準じて行った<sup>79)</sup>。ガラス板に  $12 \times 20 \text{ mm}^2$  の粘着テープを貼付し、おもり (100~500 g) を吊るした後、ずり速度を測定した。測定は一定の環境条件下 (23℃, 65%RH) にて行った。粘着剤粘度 ( $\eta$ ) は次の式を用いて計算した<sup>80)</sup>。

$$P = A \times \eta \times (dx/dt) \times (1/b)$$

ここで、P は応力 (dyne)、A は貼付面積 ( $\text{cm}^2$ )、(dx/dt) はずり速度 ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )、そして b は粘着剤の厚み (cm) である。

## 9. 活性化エネルギーの算出

粘着剤中での PGE1 の拡散に関する活性化エネルギーは、25、30、37℃で求めた拡散係数をアレニウスプロットすることにより算出した。

## 10. 粘着剤の分子量の測定

粘着剤の重量平均分子量は gel permeation chromatography (GPC) によって決定した。分析条件を以下に示した。

機 種	: Shodex RI SE-51 (昭和電工製)
カラム	: Shodex 80M
移動相	: chloroform
検 出	: Refractive Index

分子量既知の 4 種のポリスチレン ( $M_w = 9 \times 10^3$ ,  $50 \times 10^3$ ,  $390 \times 10^3$ ,

2300x 10<sup>3</sup>) を分子量決定の基準物質として用いた。

## 1 1 . 水和実験

粘着剤の pH 5.0 フタル酸緩衝液中での水和度は、粘着剤中への水の取り込みによる粘着剤の重量変化により算出した。粘着テープ製剤（粘着剤 + PET, 総厚み 65±1 μm）と PET（厚み 25 ± 1 μm）をガラスシャーレの中でフタル酸緩衝液に浸し 37 °C に保った。8 及び 24 時間後に粘着テープ製剤と PET それぞれの重量を測定し、粘着剤の水和度を以下の式に従って算出した。

$$\text{水和度 (\%)} = \frac{[(W1' - W2') - (W1 - W2)]}{W1' - W2'} \times 100$$

ここで W1' と W2' はそれぞれ粘着テープ製剤と PET の水和後の重量であり、W1 と W2 はそれぞれ粘着テープ製剤と PET の乾燥後の重量である。水和度は 8 及び 24 時間後の値が一致している（飽和に達している）ことを確認して決定した。

## 1 2 . 粘着剤の動的粘弾性の測定

粘着剤の動的粘弾性は Rheovibron DDV-II-EP (Toyo Baldwin 株式会社) を用いて - 100 °C から室温まで測定した。温度コントロールは液体窒素を用いて行った。測定に用いた粘着剤のドライフィルムは粘着剤溶液をシリコーンをコーティングした剝離フィルム上にキャストし、溶媒をとばすことにより作製した。試験サンプルの大きさは約 0.1 x 0.1 x 3.0 cm（幅x厚みx長さ）とし、測定の周波数は 3.5 Hz とした。

## 第3章 実験の部

### 1. 実験材料

インドメタシン (IDM), 硝酸イソソルビド (ISDN) は東光薬品工業㈱から、ニコランジル (NR), ケトプロフェン (KP), ニトログリセリン (TNG) はそれぞれ日清製粉㈱, 日産化学工業㈱、及び日本化薬㈱より分与された。アンチピリン (ANP), 5-フルオロウラシル (5-FU), コルヒチン (CH), シクロバルビタール (CB), ジメチルフタレート (MP), ベンジルブチルフタレート (BBP) は東京化成工業㈱より購入した。リドカイン (LC), アミノピリン (AMP), サリチル酸 (SA) は和光純薬工業㈱から購入した。その他の試薬は市販の特級品を購入して用いた。

### 2. 粘着テープ製剤の調製

第1章3と同じ方法にて行った。

### 3. 薬物の放出実験

第1章4と同じ方法で行った。

### 4. 薬物の定量

第1章5と同じ機種及びカラムを用いて行った。他の測定条件をTable 6に示した。

Table 6 HPLC conditions for the analysis of drug used in this experiment

Drug	Wavelength (nm)	Mobile phase
5-FU	265	Acetonitrile/0.1% phosphoric acid = 5/95
SA	240	Acetonitrile/pH2.0 phosphoric acid = 40/60
ISDN	220	Acetonitrile/water = 50/50
TNG	210	Acetonitrile/water = 65/35
NR	254	Acetonitrile/water = 35/65
ANP	245	Acetonitrile/0.1% phosphoric acid = 30/70
CB	205	Acetonitrile/0.1% phosphoric acid = 35/65
AMP	254	Acetonitrile/0.1% phosphoric acid + 5mM sodium dodecylsulfate = 40/60
KP	254	Acetonitrile/0.1% phosphoric acid = 50/50
LC	245	Acetonitrile/0.1% phosphoric acid + 5mM sodium hexanesulfate = 30/70
IDM	254	Acetonitrile/0.1% phosphoric acid = 75/25
CH	280	Acetonitrile/water = 40/60
MP	240	Acetonitrile/water = 40/60
DPP	240	Acetonitrile/water = 80/20
BBP	240	Acetonitrile/water = 80/20

## 7. 拡散係数及び $\beta$ 値の算出

拡散係数の算出は第 2 章 7 と同じ方法にて算出した。 $\beta$  値の算出は (32) 式中の  $\beta$  の項を変数として非線形最小二乗法プログラム (MULTI) を用いカーブフィッティングすることにより求めた。

## 8. 分子容の算出

薬物の分子容は Fedors の提案した官能基寄与法<sup>81)</sup>により算出した。

## 9. FT-IR の測定

### OH 伸縮振動の測定

FT-IR の測定は Perkin Elmer 1720 System を使用して行った。測定時の分解能は  $1.0\text{ cm}^{-1}$ , scan 回数は 50 回とした。粘着剤は四塩化炭素に溶解し (約  $10^{-1}\text{ M}$ ) 臭化カリウム製のセル中に入れ、 $4000 \sim 2000\text{ cm}^{-1}$  に認められる水酸基 (OH) の吸収を測定した。3 種のサンプル、すなわち、① 薬物と 22 mole% のアクリル酸を含有する粘着剤溶液、② 薬物を含有しない 2-EHA のホモポリマー (アクリル酸 0 %) 溶液、③ 粘着剤を含有しない薬物溶液、に対して FT-IR 分析を行った。① は薬物と粘着剤との相互作用を調べるために、そして ② と ③ はそれぞれ ① で得られたスペクトル中に含まれる粘着剤中のアルキル基の吸収を補正するためと、同じく薬物の吸収を補正するために測定した。粘着剤溶液の OH 伸縮振動の吸収は、次のような方法で差スペクトルを求めることにより得た。

$$\text{absorbance ①} - [\text{absorbance ②} + \text{absorbance ③}]$$

## 第 4 章 実験の部

### 1. 実験材料

高分子量ポリイソブチレン (Vistanex LM-80) 及び低分子量ポリイソブチレン (Vistanex LMMH) はエクソン化学より、シリコーン系粘着剤 (Dow #2920) はダウコーニング㈱より購入した。アクリルアミド (AAm) は和光純薬工業㈱より購入した。その他の試薬は市販の特級品を購入して用いた。

## 2. アクリルアミド系粘着剤の合成

第 1 章 2 の中の AA を AAm で置き換え、同じ方法にて合成した。

## 3. 粘着テープ製剤の調製

アクリル系粘着剤を用いた粘着テープ製剤の調製は第 1 章 3 と同じ方法にて行った。ポリイソブチレン (PIB) 系粘着剤を用いた製剤は LM-80 と LMMH をトルエン中で混合溶解し、得られた溶液を第 1 章 3 と同じようにアプリケータを用いてキャストリングすることにより得た。また、シリコーン系粘着剤を用いた製剤は購入したものをそのまま用い、同じようにキャストリングにより調製した。

## 4. 薬物の放出実験

第 1 章 4 と同じ方法にて行った。

## 5. 粘着剤の薬物溶解度の測定

第 1 章 6 と同じ方法にて行った。

## 6. 拡散係数と $\beta$ 値の算出

拡散係数は第 2 章 7 と同じ方法にて行い、 $\beta$  値の算出は第 3 章 7 と同じ方法にて行った。ただし、(32) 式の変わりに (31) 式を用いた。

## A p p e n d i x

### 1. 薬物累積放出量のラプラス変換式

#### 1-1. (8) 式の誘導

以下に (8) 式の誘導について示す。(8) 式は (5) ~ (7) 式で示される初期条件及び境界条件下、(4) 式から誘導した。(4) 式の一般解は (5) の初期条件下ではラプラス次元において (A1) 式になる。

$$\overline{C} = A \cosh q(x+L) + C_0/s \quad (A1)$$

ここで、A は任意定数である。(A1) 式を微分すると (A2) 式が得られる。

$$\overline{C}' = A q \sinh q(x+L) \quad (A2)$$

(6), (7) 式はラプラス次元ではそれぞれ (A3), (A4) 式のように表される。

$$\overline{C}' = 0 \quad (x = -L) \quad (A3)$$

$$\overline{C} = 0 \quad (x = 0) \quad (A4)$$

任意定数 A は (A1), (A4) 式より、(A5) 式のように得られる。

$$A = - \frac{C_0}{s \cosh(qL)} \quad (A5)$$

また、(A2), (A5) 式より (A6) 式が得られる。

$$\overline{C}' = - \frac{C_0 \sinh q(x+L)}{s \cosh(qL)} \quad (A6)$$

ここで、 $dQ/dt$  は (A7) のようになり、

$$\frac{dQ}{dt} = - D \left( \frac{dC}{dx} \right)_{x=0} \quad (A7)$$

この式はラプラス次元では (A8) 式となる。

$$s \overline{Q} = - D \overline{C}'_{x=0} \quad (A8)$$

(A6), (A8) 式より (8) 式が誘導される。

#### 1-2. (14) 式の誘導

以下に (14) 式の誘導について示す。(14) 式は (10) ~ (13) 式で示される初期条件及び境界条件下、(4) 式から誘導した。

(11) ~ (13) 式はラプラス次元では次のように表される。

$$\overline{C}' = 0 \quad (x = -L) \quad (A9)$$

$$K \overline{C} = \overline{C}_w \quad (x = 0) \quad (A10)$$

$$-D \overline{C}' = V_s \overline{C}_w \quad (x = 0) \quad (A11)$$

(A1), (A10) 式より、(A12) 式が得られる。

$$\overline{C}_w = K A' \cosh(qL) + \frac{C_0 K}{s} \quad (A12)$$

ここで  $A'$  は任意定数である。また、(A2), (A11) 式より、(A13) 式が得ら



れる。

$$\overline{C}_w = - \frac{D A' q \sinh(qL)}{V_s} \quad (A13)$$

任意定数  $A'$  は (A12), (A13) 式より、(A14) 式のように得られる。

$$A' = - \frac{C_0 K V}{D q \sinh(qL) + V_s K \cosh(qL)} \quad (A14)$$

この  $A'$  の値と (A2) 及び (A8) 式より (14) 式が誘導される。

### 1-3. (19) 式の誘導

以下に (19) 式の誘導について示す。(19) 式は (15) ~ (18) 式で示される初期条件及び境界条件下、(4) 式から誘導した。

(15) ~ (18) 式はラプラス次元では次のように表される。

$$\overline{C}' = 0 \quad (x = -L) \quad (A15)$$

$$-D \overline{C}' = \frac{K \overline{C} - \overline{C}_w}{R} \quad (x = 0) \quad (A16)$$

$$-D \overline{C}' = V_s \overline{C}_w \quad (x = 0) \quad (A17)$$

(A1), (A2), (A16), (A17) 式より、任意定数  $A''$  は (A18) 式のように得られる。

$$A'' = - \frac{C_0 K V}{D q (R s V + 1) \sinh(qL) + V_s K \cosh(qL)} \quad (A18)$$

この  $A''$  の値と (A2) 及び (A8) 式より (19) 式が誘導される。

## 引用文献

- 1) 中野 眞汎, 森本 雍憲, 杉林 堅次, ドラッグデリバリーシステム, 南山堂, 東京, 1982.
- 2) 瀬崎 仁 (編), ドラッグデリバリーシステム, 南江堂, 東京, 1986.
- 3) 嘉悦 勲, ドラッグデリバリーシステム, CMC, 東京, 1986.
- 4) V.V. Ranade, J. Clin. Pharmacol. , 31, 401 (1991).
- 5) J. Hadgraft, R.H. Guy, "Transdermal Drug Delivery", Marcel Dekker, New York, 1988.
- 6) P.W. Ledger, K.C. Nichols, Clin. Dermatol. , 7, 25 (1989).
- 7) N.M. Price, L.G. Schmitt, J. McGuire, J.E. Shaw, G. Trobough, Clin. Pharmacol. Ther. , 29, 414 (1981).
- 8) P.A. Todd, K.L. Goa, H.D. Langtry, Drugs, 40, 880 (1990).
- 9) 北村 究, 椿 紀恭, コンバーティック, 33 (1988).
- 10) J. Berba, U. Banakar, Am. Pharm., NS30, 657 (1990).
- 11) W.R. Good, M.S. Powers, P. Campbell, L. Schenkel, J. Controlled Release, 2, 89 (1985).
- 12) P.M. Elias, E.R. Cooper, A. Korc, B.E. Brown, J. Invest. Dermatol, 76, 297 (1981).
- 13) B.W. Barry, "Dermatological Formulations", Marcel Dekker, New York, 1983.
- 14) I.H. Blank, J. Invest. Dermatol. , 45, 249 (1965).
- 15) P.M. Elias, J. Controlled Release, 15, 199 (1991).
- 16) P.M. Elias, J. Invest. Dermatol. , 80, 44 (1983).
- 17) M. Barr, J. Pharm. Sci. , 51, 395 (1962).
- 18) R.J. Scheuplein, J. Invest. Dermatol. , 48, 79 (1967).
- 19) Y. Morimoto, K. Sugibayashi, K. Hosoya, W.I. Higuchi, Int. J. Pharm. , 32, 31 (1986).
- 20) B.W. Barry, J. Controlled Release, 15, 237 (1991).
- 21) J.A. Wesselingh, J. Controlled Release, 24, 47 (1993).
- 22) P. Tyle, "Drug Delivery Devices", Marcel Dekker, New York, 1988.

- 23) T. Kokubo, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, J. Controlled Release, 20, 3 (1992).
- 24) T. Higuchi, J. Soc. Cosmetic Chemists, 11, 85 (1960).
- 25) W.I. Higuchi, T. Higuchi, J. Am. Pharm. Assoc. , 49, 598 (1960).
- 26) T. Higuchi, J. Pharm. Sci. , 50, 874 (1961).
- 27) W.I. Higuchi, J. Pharm. Sci. , 51, 802 (1962).
- 28) T. Koizumi, W.I. Higuchi, J. Pharm. Sci., 57, 87 (1968).
- 29) T. Yotsuyanagi, W.I. Higuchi, A. Ghanem, J. Pharm. Sci. , 62, 40 (1973).
- 30) J. Crank, "The Mathematics of Diffusion", Oxford University Press, New York, 1975.
- 31) J. Hadgraft, Int. J. Pharm. , 2, 177 (1979).
- 32) W.J. Addicks, G. Flynn, N. Weiner, R. Curl, Int. J. Pharm. , 56, 243 (1989).
- 33) A. Gopferich, G. Flynn, Int. J. Pharm. , 71, 245 (1991).
- 34) M. Hashida, H. Okamoto, H. Sezaki, J. Pharmacobio-Dyn. , 11, 636 (1988).
- 35) 山下 富義, 小山 靖夫, 坂東 博人, 高倉 喜信, 橋田 充, Drug Delivery System, 8, 243 (1993).
- 36) T. Hosono, Radio Sci. , 16, 1015 (1981).
- 37) K. Yamaoka, Y. Tanigawara, T. Nakagawa, T. Uno, J. Pharmacobio-Dyn. , 4, 879 (1981).
- 38) Y. Yano, K. Yamaoka, H. Tanaka, Chem. Pharm. Bull. , 37, 1035 (1988).
- 39) J.P. Skelly, V.P. Shah, H.I. Maibach, R.H. Guy, R.C. Wester, G.Flynn, A. Yacobi, Pharm. Res. , 4, 265 (1987).
- 40) W.J. Albery, J.F. Burke, E.B. Leffter, J. Hadgraft, J.C.S. Faraday Trans. I, 72, 1618 (1976).
- 41) J. Hadgraft, G. Ridout, Int. J. Pharm. , 39, 149 (1987).
- 42) T. Kokubo, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, J. Controlled Release, 17, 69 (1991).
- 43) 小久保 武政, 杉林 堅次, 森本 雍憲, Drug Delivery System, 7, 391 (1992).
- 44) 遠山 光夫, 感圧接着剤 (粘着剤) の機能と仕組み, 高分子刊行会, 1991.
- 45) Y.W. Chien, "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcell Dekker, New York, 1987.

- 46) 伊藤 俊男, 日本接着協会誌, 13, 22 (1977).
- 47) 池田 裕治, 接着, 31, 72 (1987).
- 48) 小林 一郎, 下井 美津子, 斎藤 恭美, 上野 孝, 保坂 京子, 今野 長八, 基礎と臨床, 26, 83 (1992).
- 49) ASTM, D3330-76.
- 50) J.H. Draize, J. Pharmacol. Exp. Ther., 82, 377 (1944).
- 51) T.J. Mao, S.L. Reegan, Proceed Sympos. on Adhesion & Cohesion, 209 (1962).
- 52) K.C. Stueben, Polym. Sci. Tech., 29, 319 (1984).
- 53) D. Satas, Handbook of PSA Tech., 298 (1982).
- 54) G.L. Flynn, S.H. Yalkowsky, J.J. Roseman, J. Pharm. Sci., 63, 479 (1974).
- 55) Y. Nishijima, G. Oster, J. Polym. Sci., 19, 337 (1956).
- 56) A.K. Doolittle, J. Appl. Phys., 22, 1031 (1951).
- 57) A.K. Doolittle, J. Appl. Phys., 22, 1471 (1951).
- 58) M.H. Cohen, D. Turnbull, J. Chem. Phys., 31, 1164 (1959).
- 59) M.L. Williams, R.F. Landel, J.D. Ferry, J. Am. Chem. Soc., 77, 3701 (1955).
- 60) R.N. Haward, J. Macromol. Sci-Revs Macromol. Chem., C4, 191 (1970).
- 61) 岡部 雅行, 赤名 義徳, 接着, 32, 71 (1988).
- 62) D.G. Pierson, Tappi Journal, 102 (1990).
- 63) Y. Morimoto, T. Kokubo, K. Sugibayashi, J. Controlled Release, 18, 113 (1992).
- 64) J. Crank, G.S. Park, "Diffusion in Polymers", Academic Press, New York, 1968.
- 65) H. Eyring, J. Chem. Phys., 4, 283 (1936).
- 66) H. Fujita, A. Kishimoto, J. Polym. Sci., 28, 547 (1958).
- 67) R.P. Oertel, Biopolymers, 16, 2329 (1977).
- 68) G.M. Golden, D.B. Guzek, R.R. Harris, J.E. Mckie, R.O. Potts, J. Invest. Dermatol., 86, 255 (1986).
- 69) V.H.W. Mak, R.O. Potts, R.H. Guy, J. Controlled Release, 12, 65 (1990).
- 70) R.J. Kokes, F.A. Long, J. Appl. Phys., 20, 540 (1949).
- 71) T. Kinoshita, M. Sasaki, SEN-I GAKKAISHI, 37, 102 (1981).
- 72) T. Kokubo, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, Pharm. Res., 11, 104 (1994).
- 73) 中村 晃忠, 生体材料, 9, 303 (1991).

- 74) 高野 正彦, 月刊薬事, 26, 595 (1984).
- 75) M. Okumura, K. Ogawa, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, Chem. Pharm. Bull. , 37, 1404 (1989).
- 76) R. Toddywala, Y.W. Chien, J. Controlled Release, 14, 29 (1990).
- 77) R.G. Stehle, T.O. Oesterling, J. Pharm. Sci. , 66, 1590 (1977).
- 78) P.H. Zoutendam, P.B. Browman, T.M. Ryan, J.L. Rumph, J. Chromatogr. , 283, 273 (1984).
- 79) W.M. Bright, "Adhesion & Adhesives, Fundamentals & Practice" , 1954.
- 80) M. Toyama, T. Ito, Polymer-Plast. Tech. Eng. , 2, 161 (1973).
- 81) R.F. Fedors, Polym. Eng. Sci. , 14, 147 (1974).